FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1966

THÈSE

202 N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jean-Marie, Charles GOEDERT

Né le 13 Novembre 1933, à Brazzaville (Congo)

Présentée et soutenue publiquement le 25 mars 1966

Contribution à l'étude de la thérapeutique thrombolytique par la streptokinase

A propos de 9 observations d'ischémie aiguë des membres inférieurs

Président : M. J. BOUSSER, Professeur

IMPRIMERIE
R. FOULON & Cie
29, Rue Deparcieux, 29
PARIS — 1966

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1966 **THÈSE** N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jean-Marie, Charles GOEDERT

Né le 13 Novembre 1933, à Brazzaville (Congo)

Présentée et soutenue publiquement le 25 mars 1966

Contribution à l'étude de la thérapeutique thrombolytique par la streptokinase

A propos de 9 observations d'ischémie aiguë des membres inférieurs

Président : M. J. BOUSSER, Professeur

UNIV. LEIDEN BIBL.

IMPRIMERIE
R. FOULON & Cie
29, Rue Deparcieux, 29
PARIS — 1966

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

Doyen : Georges BROUET

1er assesseur : Daniel BARGETON — 2e assesseur : Jean GOSSET

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	Delmas (A.)
Anatomie et cytologie path.	Delarue (J.)
Anesthésiologie	Baumann (J.)
Bactériologie et virologie	Tournier (P.)
Biochimie médicale	Jayle (M.-F.)
	Polonovski (J.)
Biologie appl. à l'Education physique et aux Sports	Malmejac (J.)
Biologie médicale	Fauvert (R.)
Biophysique médicale	Bugnard (L.)
	Dognon (A.)
	Djourno (A.)
Cancérologie méd. et soc.	Denoix (P.)
Chimie pathologique	Schapira (G.)
Embryologie	Tuchmann (H.)
Génétique fondamentale	Lejeune (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	Coury (Ch.)
Histologie	Giroud (A.)
Hygiène et méd. préven.	Boyer (J.)
Médecine du Travail	Desoille (H.)
Médecine légale	Derobert (L.)
Microbiologie (Bactériol. et virologie)	Fasquelle (R.)
Parasitologie	Brumpt (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	Laurence (G.)
	Kuss (R.)
	Verne (J.-M.)
Pathologie exotique	N...
Pathol. expér. et comparée	Merklen (F.-P.)
Pathologie médicale	Laroche (Cl.)
	Bricaire (H.)
	Péquignot (H.)
Pathologie respiratoire	Turiaf (J.)
Pathol. et thérap. générales	N...
Pharmacologie	Cheymol (J.)
	Levy (Mlle J.)
Physiologie	Bargeton (D.)
	Parrot (J.)
Physiol. et pathol. obstét.	Lepage (F.)
Radiologie médicale	Desgrez (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	Cauchoix (J.)
Thérapeutique	Conte (M.)
Thérapeutique appliquée	Lamotte (M.)

b) Professeurs a titre personnel :

Anatomie anthropologique	Olivier (G.)
Anatomie pathologique	Nezeloff (Ch.)
Bactériologie	Barbier (P.)
Biochimie médicale	Desgrez (P.)
	Dreyfus (J.-Cl.)
Biologie médicale	Bourlière (F.)
Histologie	Coujard (R.)
Parasitologie	Larivière (M.)
Pathologie expérimentale	Loeper (J.)
	Richet (G.)
Physiologie	Dejours (P.)
	Scherrer (J.)
Physique médicale	Kellershohn (L.)
	Gougerot (L.)
	Roucayrol (J.-Cl.)
	Tubiana (M.)
Radiologie médicale	Fischgold (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Cliniques :	
— carcinologique chirurg. (Necker)	Redon (H.)
— cardiol. (Broussais)	Soulié (P.)
— cardiol. (Boucicaut)	Lenègre (J.)
— chirurgicales : *Beaujon :*	Lortat-Jacob (J.-L.) - *Beaujon :* N... - *Cochin :* Leger (L.) - *Hôtel-Dieu :* Patel (J.) - *Saint-Antoine :* Gosset (J.) - *Salpêtrière :* Sicard (A.) - *Tenon :* Olivier (Cl.)
— chirurg. orthopéd. et traumatol. (Cochin)	Merle d'Aubigné (R.)
— chirurg. orthopéd. et traumatol. (Foch)	Padovani (P.)
— chirur. infant. et orthop. (Enfants-Malades)	Fèvre (M.)
— chirurgie cardio-vascul. (Broussais)	Dubost (Ch.)
— chirurg. pleuro-pulmon. (Laënnec)	Mathey (J.)
— dermatol. (Saint-Louis)	Duperrat (F.)
— endocrinologique (Pitié)	Decourt (J.)
— Génét. médic. (Enfants-Malades)	Lamy (M.)
— gynécologique (Broca)	Huguier (J.)
— maladies cutanées et syphilit. (Saint-Louis)	Degos (R.)
— maladies des enfants (Enfants-Malades)	Turpin (R.)
— maladies infectieuses (Claude-Bernard)	Mollaret (P.)
— maladies mentales et de l'encéphale (Ste-Anne)	Delay (J.)
— malad. métab. (Necker)	Hamburger (J.)
— maladies du sang (Broussais)	Bernard (J.)
— maladies du système nerveux (Salpêtrière)	Castaigne (P.)
— médicales : *Bicêtre :*	Deparis (M.) - *Broussais :* Milliez (P.) - *Cochin :* Brouet (G.) - *Hôtel-Dieu :* Bariéty (M.) - *Lariboisière :* Sèze (S. de) *Pitié :* Dreyfus (G.) - *Saint-Antoine :* Kourilsky (R.) - *Saint-Antoine :* Boudin (G.).
— d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	Debray (Ch.)
— médecine infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	Marie (J.)
Cliniques :	
— médicale propédeutique (Broussais)	Justin-Besançon (L.)
— médico-sociale du diabète sucré et des maladie de la nutrition (Hôtel-Dieu)	Derot (M.)
— neuro-chirurgie (Pitié)	David (M.)
— neurolog. (Salpêtrière)	Garcin (R.)
— obstétricales : *Baudelocque :*	Lacomme (M.) - *Saint-Antoine :* Merger (R.).
— obstétricale et gynécol. (Port-Royal)	Varangot (J.)
— ophtalmol. (Hôtel-Dieu)	Offret (G.)
— ophtalmolog. (Cochin)	Bregeat (P.)
— oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	Aubry (M.)
— pédiatrie	Mozziconacci (P.)
— pédiatrie et puéricul. (Saint-Vincent-de-Paul)	Thieffry (S.)
— pneumo-phtisiologie (Laënnec)	Bernard (E.)
— neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	Michaux (L.)
— rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	Coste (F.)
— stomato. (Salpêtrière)	Dechaume (M.)
— thérapeutique chirurg. (Vaugirard)	Roux (M.)
— thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	Lemaire (A.)
— toxicologique	Gaultier (M.)
— traumat. et orthopédique (R.-Poincaré)	Judet (R.)
— urologique (Cochin)	Aboulker (P.)
— urologique (Necker)	Couvelaire (R.)
Hygiène et clinique de la 1re enfance (Trousseau)	Laplane (R.)
Séméiologie médicale (A. Chantin)	Domart (A.)
— (Lariboisière)	Bouvrain (Y.)
— (Pitié)	Rambert (P.)
— (Rothschild)	Wolfromm (R.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	Poilleux (F.)

b) Professeurs a titre personnel :

Hématologie	André (R.) Bousser (J.)
Hydrologie et climatologie	Giberton (A.)
Maladies infectieuses	Bastin (R.)
Médecine : Azerad (E.); Bour (H.); Grossiord (A.); Lambling (A.); Launay (Cl.); Payet (M.); Perrault (M.); Siguier (F.); Worms (R.).	
Neuro-chirurgie	Le Beau (J.)
Neurologie	Lhermitte (F.)
Neuro-psychiatrie	Pichot (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie	Maduro (R.)
Pédiatrie	Polonovski (Cl.) Royer (P.)
Pneumo-Phtisiologie	Kreis (B.) Meyer (A.)
Rhumatologie	Delbarre (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie .. .. CABROL (Ch.)
Anatomie pathologique .. GOUYGOU (Ch.)
Anesthésiologie . .. .. VOURC'H (G.)
Bactériologie .. .. .. CHRISTOL (D.)
Biochimie médicale . .. CARTIER (P.)
GONNARD (P.)
Biologie médicale .. .. HARTMANN (L.)

Hématologie .. .. .. BILSKI-PASQUIER (G.)
Maladies infectieuses . .. DUPONT (V.)
Physique médicale .. .. COURSAGET (J.)
GREMY (F.)
Physiologie . .. . GIRARD (Fr.)
Stomatologie .. .. .. CHAPUT (Mme A.)
Thérapeutique .. .. .. CHASSAGNE (P.)

III. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie : M. HAUDUROY (P.), *pr. s. ch.*

Pathologie chirurgicale : RUDLER (J.), *pr. s. ch.*

IV. — PROFESSEUR ASSOCIÉ

Statistique médicale et épidémiologique .. .. SCHWARTZ (D.)

Secrétaire général de la Faculté : M. LENA (J.).
Conseillers administratifs : Mlle CHAINTREUIL (G.), M. FAYE (R.).
Conservateur en Chef de la Bibliothèque, Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine : M. le Docteur HAHN (A.).

Conservateurs : Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.).
Bibliothécaires : Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), Docteur SCHILLER (J.).

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

A MES BEAUX-PARENTS

A MA FAMILLE

A TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS

A MA FEMME

Je trouve ici l'occasion de lui témoigner publiquement la reconnaissance que je lui marque bien tendrement pour son dévouement permanent.

A MES FILLES

A MON FILS

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR JACQUES BOUSSER
Médecin de l'Hôtel-Dieu

qui nous a accueilli dans son service avec la plus grande bienveillance, nous a fait bénéficier de sa riche expérience, et nous a inspiré le sujet de cette thèse.

En témoignage de notre profonde gratitude et de notre respectueux attachement.

A Monsieur le Professeur G. BILSKI-PASQUIER

qui nous a toujours manifesté son intérêt tout au long de ce travail.

En hommage reconnaissant.

A Monsieur le Professeur J. PATEL

qui a bien voulu nous honorer de ses conseils, et nous permettre de publier plusieurs de ses observations.

Nous lui exprimons ici toute notre gratitude.

A Monsieur le Professeur agrégé J. CORMIER

qui a bien voulu nous faire bénéficier de sa grande expérience dans le domaine des obstructions vasculaires aiguës.

Nous l'en remercions bien vivement.

A Monsieur le Professeur M. DEROT

qui a bien voulu nous autoriser à publier une de ses observations.

En respectueux hommage.

A L'EQUIPE DE THROMBOLYSE DE L'HOTEL-DIEU

Docteur G. GOGLIN

Docteur H. PIGUET

Docteur G. VEBER

Docteur R. ZITTOUN

Docteur J. YVER

Docteur L. CASUBOLO

ET AUX TECHNICIENNES DE LABORATOIRE D'HEMOSTASE

Madame S. IONESCU

Mademoiselle O. VIDAL

Qu'ils veuillent trouver ici l'expression de notre gratitude pour leur aide quotidienne au cours de ce travail.

Nous exprimons plus particulièrement notre reconnaissance aux

DOCTEUR M. ABASTADO

DOCTEUR M. SAMAMA

qui ont bien voulu accepter de faire la critique de notre travail, et nous prodiguer leurs conseils.

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX

H. BENARD

J. QUENU

M. DEROT

J. BOUSSER

J. GUILLAUME

R. EVEN

M. AUSSANAIRE

R. GARCIN

P. MOLLARET

M. MAYER

J. DELAY

M. AUBRY

R. COUVELAIRE

J. JACQUOT

Qu'ils veuillent trouver ici l'expression de notre reconnaissance pour l'enseignement qu'ils nous ont prodigué.

L'ISCHEMIE AIGUE DES MEMBRES

I) GENERALITES

II) PATHOGENIE

A) Les lésions de l'endothélium vasculaire

B) Les facteurs sanguins

La Coagulation

1) *Thromboplastinoformation*
2) *Conversion de la prothrombine en thrombine*
3) *Conversion du fibrinogène en fibrine*

La lyse du caillot

1) *Mode d'action des activateurs*
2) *Les activateurs*
3) *Les inhibiteurs*
4) *Conséquences de la fibrinolyse*

C) Le ralentissement circulatoire

Les facteurs mécaniques

Ralentissement circulatoire et coagulabilité

Au total

III) RAPPEL SUR LES TRAITEMENTS CLASSIQUES ET ACQUISITIONS RECENTES

L'ISCHEMIE AIGUE DES MEMBRES

I. — GENERALITES

Les accidents ischémiques des membres ont une séméiologie bien connue, et sur laquelle nous ne reviendrons pas. Les séquelles de ces accidents sont fonction de l'étendue des territoires atteints par une anoxie assez durable pour y engendrer des lésions irréversibles. Elles vont de la gène fonctionnelle à la gangrène qui impose l'amputation, parfois d'un membre entier. La regression spontanée est aléatoire, et sous l'influence du traitement, elle peut n'être qu'apparente, et résulter de l'établissement d'une circulation de suppléance qui assure l'hématose, alors que l'obstruction initiale persiste.

L'ischémie aiguë relève de deux causes : la thrombose et l'embolie, qui s'opposent. Dans le cas de la thrombose, on se trouve en présence d'un caillot récent qui s'est formé sur place, dans une artère pathologique. On reconnaît, par exemple, la thrombose aiguë dans une artère porteuse de plaques d'athérome. Un peu différente est la thrombose extensive à partir d'une thrombose plus ancienne, ou d'une embolie.

L'embolie est un thrombus formé à distance, et qui s'est arrêté dans une artère en principe saine, mais qui pouvait aussi bien être pathologique auparavant. Enfin, l'arrêt de l'embol dans une artère détermine après un certain temps, des lésions irréversibles qui aboutissent à une véritable artérite post-embolique.

A l'origine, la cause est commune : la formation d'un thrombus intra-vasculaire.

II. — PATHOGENIE

Wirchow reconnaît trois causes à la formation d'une thrombose :
— un facteur vasculaire : l'atteinte de l'intégrité de l'endothélium ;
— l'hypercoagulabilité sanguine ;
— le ralentissement circulatoire.

Chacun de ces trois facteurs peut jouer le rôle déclenchant. Pour LERICHE, le facteur vasculaire est prépondérant. Cette opinion est aussi celle de nombre d'auteurs actuels.

Le ralentissement circulatoire serait des trois le moins important.

Enfin, sur le plan thérapeutique, le facteur d'hypercoagulabilité sanguine est le plus accessible depuis la découverte des anticoagulants, héparine et antivitamines K.

Dans un cadre un peu différent, l'étude de l'importance relative de ces facteurs a permis à OSKNER et BALEY d'opposer la phlébothrombose, avec une paroi peu inflammatoire, un caillot rétracté flottant dans la lumière vasculaire, et comportant un risque emboligène très grand, à la thrombo-phlébite, avec caillot adhérent, spasme important, réaction inflammatoire et risque emboligène réduits. Par contre, pour des auteurs récents qui émettent des doutes sur la réalité de cette distinction, il s'agirait de deux phases successives d'un même phénomène. Enfin, toujours sur le plan thérapeutique, tout le monde accorde aux anticoagulants une grande valeur dans la prévention des thromboses, mais tous ne leur reconnaissent pas une action curative qui n'a jamais été prouvée expérimentalement. Seule peut-être l'héparine aurait une action favorable sur les parois vasculaires, et ceci à des doses faibles, d'ailleurs non anticoagulantes.

Voyons en détail les trois facteurs qui jouent un rôle dans la pathogénie de la thrombose :

A) Les lésions de l'endothélium vasculaire

L'endothélium vasculaire est formé d'une couche unicellulaire. D'après des travaux récents, il se formerait à la surface de l'endothélium un film continu et imperméable, dû, soit à une constante coagulation, soit à la production de substances élaborées par les plaquettes. Ce film qui a pu être mis en évidence par le microscope électronique, voit encore son existence confirmée par le fait que les plaquettes ont le pouvoir de produire une protéine voisine de la fibrine, et dotée de propriétés imperméabilisantes.

Autour de l'endothélium, la média, formée de fibres collagènes et d'une substance fondamentale à base de muco-poly-saccharides acides, comprend suivant la nature du vaisseau une proportion variable de fibres élastiques et de fibres musculaires, et constitue ainsi un système élastique et contractile qui pourra être responsable d'un spasme.

La couche externe est représentée par l'adventice.

La nutrition des parois artérielles se fait autant par imbibition à partir du sang circulant, que par les vasa vasorum venus de l'adven-

tice. L'imbibition n'est pas simplement passive, et les muco-poly-saccharides acides y jouent un rôle métabolique. On voit dès lors que l'adhérence d'un caillot sur la paroi, ou le contact d'un embol, pourra gêner l'imbibition, et favoriser l'apparition de lésions locales.

La nutrition d'un vaisseau sanguin dépend donc d'un ensemble de facteurs :

— la pression du sang dans le vaisseau ;
— la perméabilité de l'endothélium ;
— la richesse de la média en substance fondamentale (surtout en muco-poly-saccharides) ;
— l'intégrité des propriétés physico-chimiques de la substance fondamentale ;
— la perméabilité des capillaires de la paroi.

Des conditions pathologiques ont pour conséquence des phénomènes inflammatoires, et des perturbations métaboliques, qui se manifestent d'abord par un œdème de l'intima, puis par une hyalinose, et enfin par une nécrose. Des perturbations métaboliques plus complexes sont responsables de l'artériosclérose et de l'athéromatose. L'œdème et la production d'une exsudation par l'intima, en réponse à une inflammation, ont pour résultat un dépôt de fibrine sur la paroi en quantité exagérée, créant les conditions propices à la naissance d'une thrombose.

Les modifications purement mécaniques, vitesse et pression du sang circulant n'expliquent pas à elles seules, l'apparition des lésions initiales. Les cellules mésenchymateuses jouent un rôle métabolique comme un organe propre. Elles sont sous la dépendance d'un système enzymatique et hormonal. La transformation hyaline, les dépôts de fibrine, la nécrose, et la calcification ne sont que des complications de la lésion initiale, et aboutissent à la plus grave : la thrombose.

L'endothélium est néanmoins très sensible aux modifications des qualités du sang circulant, qui peuvent lui faire perdre ses propriétés de surface, par le dépôt de lipides ou de plaques d'athérome à des endroits particulièrement exposés, comme les coudures ou les départs de collatérales. L'altération pariétale est alors secondaire, et peut également déclencher des thromboses par apparition de « l'effet contact », dont les vaisseaux sont dépourvus dans les conditions normales. Une infection locale, ou une attribution accidentelle, par exemple par un embol, réalisent les mêmes conditions.

L'endothélium lésé ou malade est le siège de modifications de ses qualités électriques. Son potentiel est normalement négatif, mais il peut devenir positif, au moins localement, ce qui explique l'agrégation à cet endroit des plaquettes, chargées électro-négativement. A l'inverse,

l'augmentation du potentiel négatif provoqué par les dépôts lipoïdiques et calcaires, explique peut-être la rareté relative des thromboses, même lorsque ces lésions sont importantes.

B) Les facteurs sanguins

1) LA COAGULATION

Le phénomène qui transforme la sang liquide en masse solide peut être décomposé en trois étapes :

— génération de la thromboplastine ;
— conversion de la prothrombine en thrombine ;
— transformation du fibrinogène en fibrine.

Toutes ces étapes exigent la présence de calcium ionisé.

Tableau I

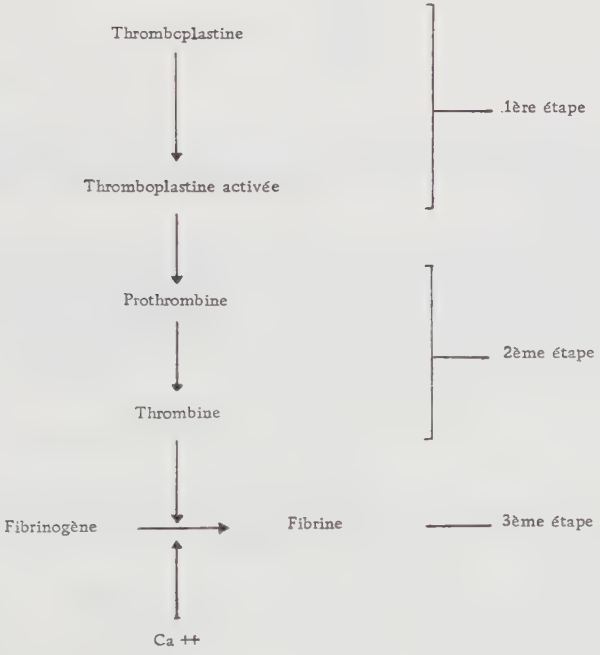


Tableau II

Les facteurs de la coagulation du sang

— Facteur de stabilisation de la fibrine	Facteur XIII
— Facteur HAGEMAN	Facteur XII
— P.T.A. (plasma thromboplastin antécédent) ou Facteur ROSENTHAL)	Facteur XI
— Facteur antihémophilique B ou P.T.C.	Facteur IX
— Facteur antihémophilique A	Facteur VIII
— Facteur STUART	Facteur X
— Proconvertine ou pro-S.P.C.A.	Facteur VII
— Proaccélérine	Facteur V
— Accélérine	Facteur VI
— Calcium ionisé (Ca++)	Facteur IV
— Thromboplastine tissulaire	Facteur III
— Prothrombine	Facteur II
— Fibrinogène	Facteur I

a) THROMBOPLASTINOFORMATION :

Il existe deux sortes de thromboplastines, une tissulaire, et une plasmatique.

L'activation de la thromboplastine tissulaire se fait par action des facteurs X, VII et V. (*Tableau III.*).

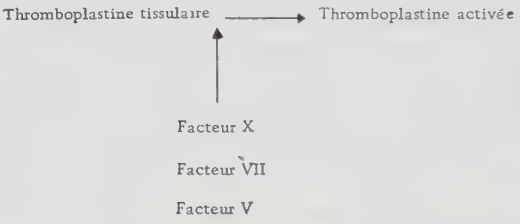


Tableau III

L'activation de la thromboplastine plasmatique est plus complexe. Elle exige l'intervention de plusieurs facteurs d'origine plaquettaire et plasmatique.

Le facteur HAGEMAN est activé en présence de calcium ionisé (Ca++), par l'effet contact. La présence de facteur HAGEMAN activé est responsable de la thromboplastinoformation plasmatique à partir des facteurs antihémophiliques A et B, P.T.A. (*Plasma Thromboplastin Antecedent*), et facteur plaquettaire (*Tableau IV*).

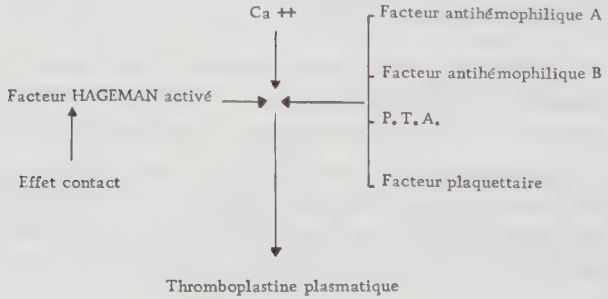
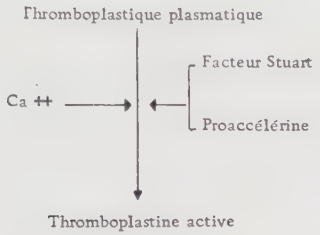


Tableau IV

La thromboplastine plasmatique est convertie, toujours en présence de calcium ionisé, en thromboplastine activée, sous l'influence des facteurs X et V (*Tableau V*).

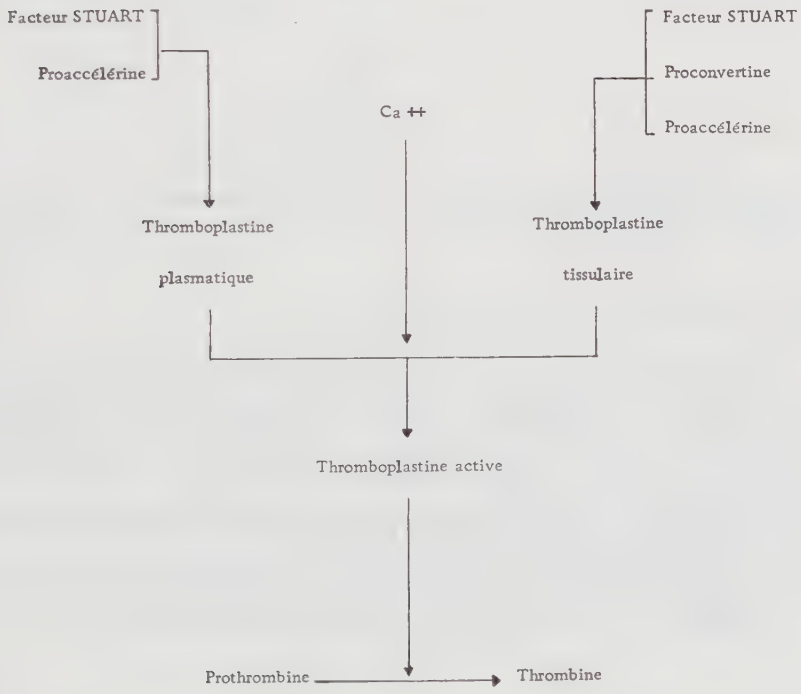
Tableau V



b) Conversion de la prothrombine en thrombine :

La prothrombine est une protéine synthétisée par le foie, en présence de vitamine K. Elle est présente dans le plasma, et elle y est inactive. La conversion de la prothrombine inactive en thrombine active se fait suivant un processus schématisé dans le *Tableau VI*.

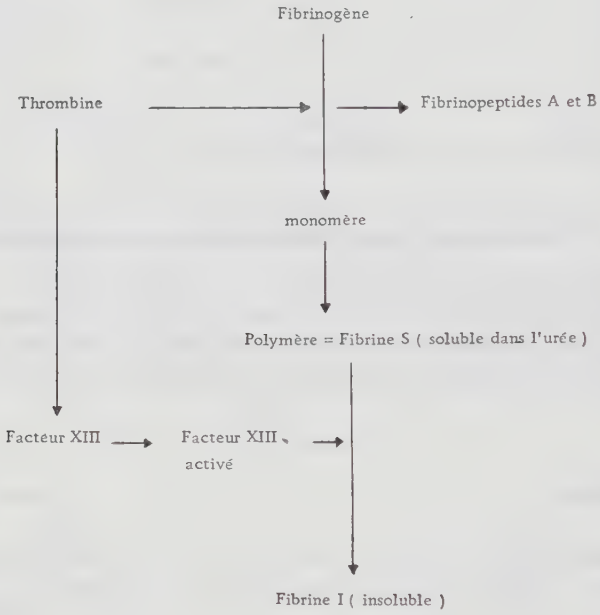
Tableau VI



c) Conversion du fibrinogène en fibrine :

C'est le dernier temps de la coagulation. Le fibrinogène est hydrolysé en molécules de fibrine soluble (dans une solution d'urée 5 M), dont la polymérisation va donner naissance à la fibrine sous sa forme insoluble (*Tableau VII*).

Tableau VII



Au total, on peut schématiser la coagulation du sang, comme nous le faisons dans le *Tableau VIII*.

2) LA LYSE DU CAILLOT

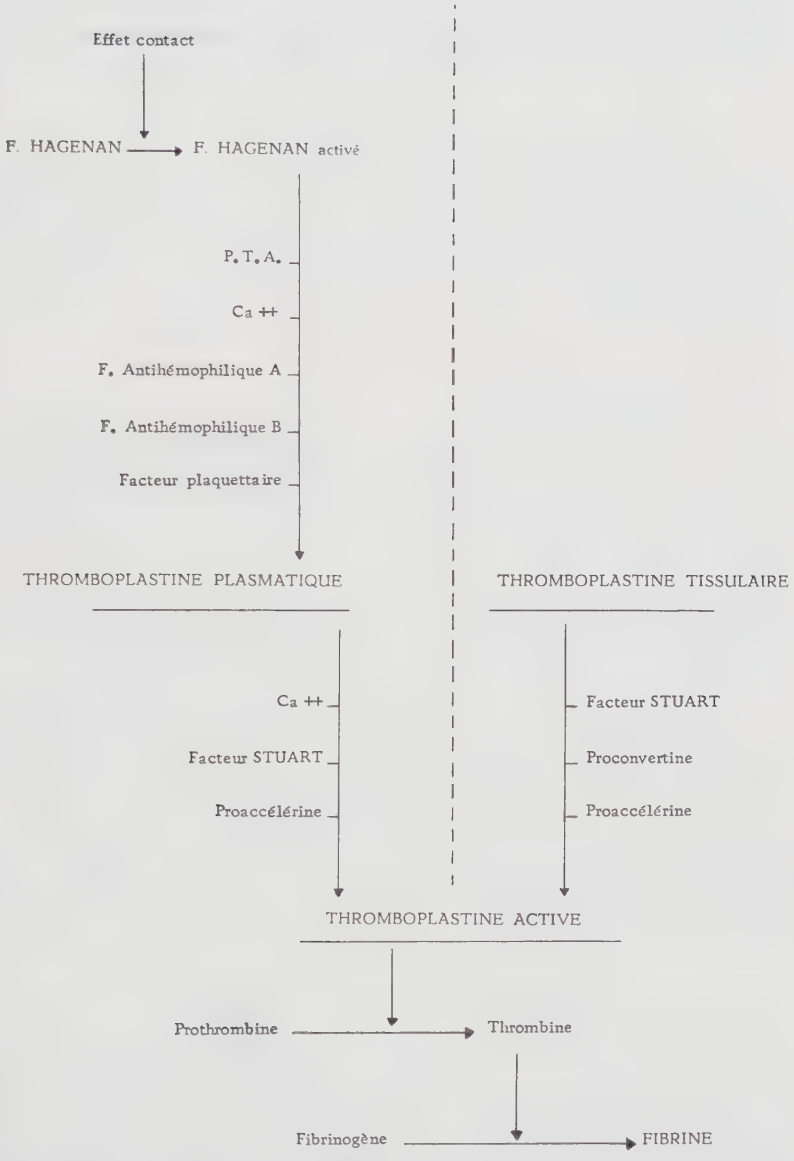
C'est le dernier temps des phénomènes d'hémostase. Le phénomène apparaît en plus de 72 heures *in vitro*. Une lyse survenant, dans les mêmes conditions, en moins de 48 heures, est pathologique.

Le système enzymatique qui régit les processus de la fibrinolyse est complexe, et comprend :

— la plasmine ou fibrinolysine. C'est l'enzyme actif, il n'existe pas dans le plasma à l'état normal ;

— le plasminogène ou profibrinolysine, précurseur inactif de la plasmine, se trouve dans le plasma à l'état normal ;

Tableau VIII



— la transformation du plasminogène en plasmine est sous la dépendance d'un activateur, la plasminogénase, qui n'existe pas non plus à l'état normal dans le plasma. Seul s'y trouve son précurseur, la proplasminogènase, que nous appellerons plus volontiers le proactivateur ;
— le phénomène de la lyse est déclenché par des activateurs ou kinases, d'origines multiples, sanguine ou tissulaire.

a) Mode d'action des activateurs :

Les kinases agissent sur le proactivateur. En effet, elles ne peuvent agir directement sur l'activateur du plasminogène, puisque celui-ci ne se trouve pas normalement dans le plasma.

Certaines kinases agissent à un stade ultérieur, et activent le plasminogène.

b) Les activateurs :

Il existe des activateurs tissulaires, dont l'existence fut démontrée par Astrup et Permin en 1947. Ils sont présents dans l'utérus, les poumons, la prostate, la thyroïde et les ovaires. Le foie qui élabore le plasminogène, et qui serait le lieu de destruction de l'activateur circulant, n'en renferme pas.

Dans le plasma, il existe des traces d'activateur, et des quantités importantes de proactivateur. On ne sait pas encore actuellement si cette quantité circulante suffit à lyser les micro-thrombi.

A côté de ces activateurs naturels, tissulaires ou plasmatiques, il faut faire une place à des activateurs d'origine bactérienne, la staphylokinase et la streptokinase, et à des activateurs présents dans le lait, la salive, les larmes et surtout l'urine (urokinase).

Enfin, il nous faut citer l'adrénaline et la noradrénaline, les pyrogènes, et l'acide nicotinique, qui peuvent être à l'origine d'une fibrinolyse, en provoquant la libération d'un activateur vasculaire par les parois des vaisseaux.

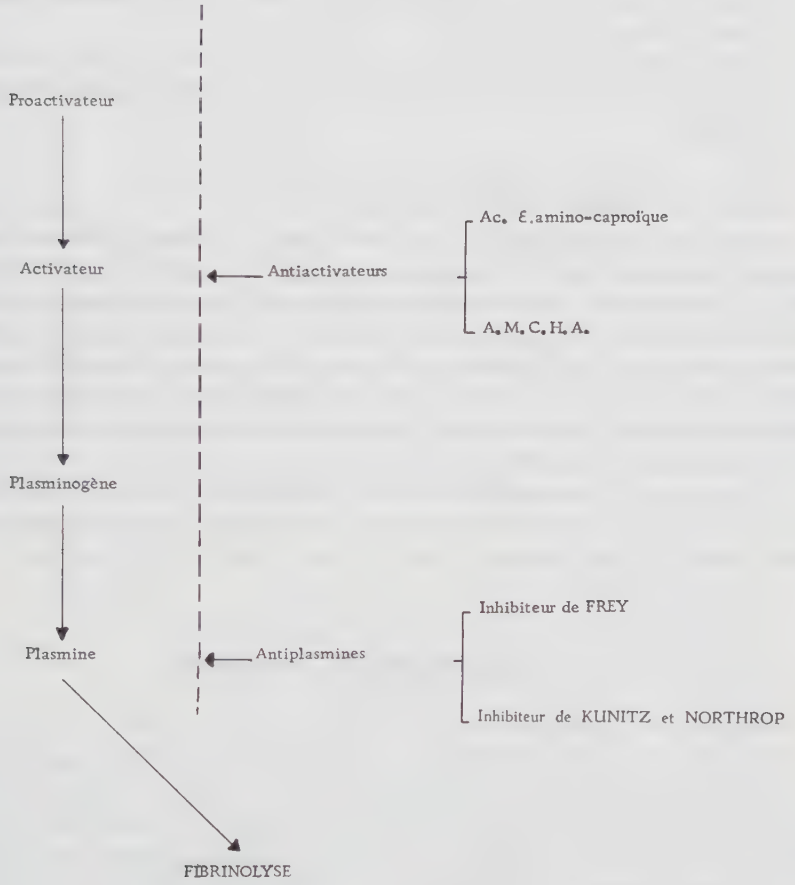
c) Les inhibiteurs :

Il en est de deux sortes : les antiplasmines qui s'opposent à l'activité de la plasmine, et les antiplasminokinases, qui s'opposent à l'influence des activateurs.

En thérapeutique humaine, quatre substances sont utilisées, qui ne sont pas des inhibiteurs physiologiques, et dont le mode d'action n'est pas encore parfaitement connu. Ce sont les inhibiteurs de

KUNITZ et NORTHROP, de FREY, l'acide epsilon-amino-caproïque, et l'A.M.C.H.A., ce dernier de découverte très récente. Sur leur action, on sait que l'enzyme protéolytique n'est pas détruit, mais qu'il voit seulement son activité bloquée, soit par renforcement du système inhibiteur physiologique, soit par compétition, soit par la création d'un complexe inactif entre l'enzyme protéolytique et l'anti-enzyme.

Tableau IX



On sait aussi qu'il existe, quel que soit le mécanisme, plusieurs points d'action. C'est ainsi que les inhibiteurs de KUNITZ et NORTHROP, et de FREY, agissent au niveau de l'enzyme protéolytique lui-même (trypsine et plasmine). C'est évidemment aussi à ce niveau qu'agissent les

antiplasmines naturelles. L'acide epsilon-amino-caproïque et l'A.M. C.H.A., agissent eux, au niveau des activateurs. L'acide epsilon-amino-caproïque est un inhibiteur direct de l'action de la streptokinase et de l'urokinase, comme nous le verrons plus loin.

Toutes ces données sont schématisées dans le *Tableau IX.*

Certaines substances ont un rôle discuté :

— les plaquettes sont riches en antiplasmine, et sont donc anti-fibrinolytiques. Blix conteste cette propriété ;

— les lipides sanguins diminuent la fibrinolyse pour Johnson, Koller, Mydick, Buegsegger et Cliffton. Blix conteste aussi cette propriété ;

— l'héparine augmenterait la fibrinolyse, à petites doses non efficaces sur la coagulation, et la diminuerait par contre à fortes doses.

d) Conséquences de la fibrinolyse :

Avant tout, la fibrinolyse, sous son aspect qui nous intéresse ici, a pour conséquence la redissolution du caillot. Mais là ne s'arrête pas son action. Elle détruit le fibrinogène, d'où la chute de son taux sanguin, associée à la chute d'autres facteurs (proaccélérine, facteur antihémophilique A). La destruction du fibrinogène libère des anti-coagulants. Enfin, la destruction de la fibrine, du fibrinogène et de la prothrombine, entraîne une vaso-dilatation et une augmentation de la perméabilité capillaire.

Ces conséquences montrent bien tout l'intérêt que peut présenter l'induction dans l'organisme, des phénomènes de fibrinolyse, notamment dans la thérapeutique des accidents dus aux thromboses ou aux embolies.

C) Le ralentissement circulatoire

1) LES FACTEURS MECANIQUES

La genèse des thromboses est favorisée par le ralentissement circulatoire en général, qui peut être le fait de causes variées : insuffisance cardiaque, décubitus prolongé, chute de la tension artérielle... Localement, des freins à la circulation normale peuvent être créés par les anévrismes, les sténoses, les oblitérations, ou encore l'existence d'une prothèse artérielle. L'immobilisation prolongée, après un traumatisme, un accouchement, une intervention chirurgicale, crée les mêmes conditions. Plus rarement, une polyglobulie peut être responsable du ralentissement circulatoire, par suite de l'hyperviscosité du sang. Dans les conditions normales, les éléments figurés du

sang se déplacent dans le sens du vaisseau, conformément aux lois de POISEUILLE, et sont en quelque sorte engainés dans un manchon externe de plasma, pauvre en cellules. Ces conditions normales sont sous la dépendance simultanée de facteurs qui varient constamment au cours du temps, et des pulsations, et qui sont : la pression sanguine, la viscosité, et les forces de frottement.

Le ralentissement circulatoire permet aux plaquettes de gagner la périphérie, et d'entrer ainsi en contact avec la paroi, en même temps qu'il réalise une concentration en facteurs favorisant la coagulation. Pour la même raison, les micro-thrombi en cours de formation, ne sont pas remis en circulation, et se développent au lieu de se voir dissociés. Les études théoriques sur la circulation du sang dans les tubes démontrent que les modifications périphériques précitées, se produisent de préférence aux coudures, dans les courbures, ou encore, au départ des collatérales. Ce fait est vérifié expérimentalement, par la grande fréquence des thromboses artérielles aiguës, se produisant sur une sténose préexistante. Des travaux très récents ont permis de chiffrer entre 70 % et 90 % la diminution de calibre d'un vaisseau entraînant automatiquement, et en l'absence de tout autre élément pathologique, des manifestations ischémiques. Ceci explique que si une circulation de suppléance s'établit par des collatérales, ou des anastomoses, une thrombose artérielle, même importante, peut ne donner qu'un minimum de signes cliniques. L'intensité des signes d'ischémie dépend des possibilités de suppléance, et donc, dans une grande mesure, du temps qui s'écoule entre le rétrécissement initial, et la thrombose constituée. D'où, en général, la gravité et la brutalité plus grande de l'ischémie embolique.

2) RALENTISSEMENT CIRCULATOIRE ET COAGULABILITE

HAYEM, FEISSLY, et ensuite WESSLER, ont expérimenté sur la coagulation d'une colonne de sang intra-vasculaire, isolée entre deux clamps. Celle-ci ne se produit que très lentement, ou même pas du tout, mais peut être induite par une injection de sérum prélevé dans une veine éloignée. Le phénomène s'explique par l'action des trois facteurs : HAGEMAN, P.T.A. et facteur IX. Transposant en pathologie humaine, ces auteurs considèrent que sous l'influence d'un traumatisme par exemple, il se produit une libération de S.T.A. (*serum thrombotic accelerator*), qui provoque une thrombose localisée à un étranglement vasculaire, même sans lésion de l'endothélium.

3) AU TOTAL

Les facteurs générateurs de thrombose artérielle sont :
— la lésion endothéliale, ou plus généralement pariétale ;

— les facteurs sanguins ;
— le ralentissement circulatoire, mais à un degré moindre.

Pour Astrup, Duguid, et Fearnley, le maintien de la circulation normale du sang dans l'organisme, doit être considéré comme un équilibre constant entre la coagulation et la fibrinolyse. La coagulation et la fibrinolyse possèdent chacune leurs systèmes activateurs et inhibiteurs. Dans certains cas, les effets de ces systèmes peuvent s'ajouter. La coagulation peut procéder de deux mécanismes, l'un intrinsèque, l'autre extrinsèque. Le point de départ du mécanisme intrinsèque serait constitué par l'action des facteurs XI et XII. Sous l'influence de toxiques, de modifications circulatoires locales ou générales, ils conduisent à la formation exagérée de thrombine à la surface des plaquettes. Les plaquettes s'agrègent en un thrombus plaquettaire, dont la lyse libère le facteur III. Au bout de la chaîne de réactions se trouve constitué un caillot de fibrine, qui modifie de façon purement mécanique les conditions circulatoires locales, là où il s'est arrêté, entraînant un ralentissement du flux sanguin qui dépose sur lui des couches successives de sang qui y coagulent, suivant le même processus qui se renouvelle. Le caillot de fibrine ainsi constitué, qu'il se trouve au contact de la paroi ou qu'il y adhère, gène la nutrition de l'endothélium au point d'y engendrer des lésions (cf. page 17). Ces lésions, qu'elles soient secondaires à la fixation d'un caillot, ou préexistantes, anihilent *in situ* la libération par la paroi d'activateurs de la lyse. Dans ce dernier cas, la lésion pariétale est le point de départ du déclenchement du mécanisme extrinsèque de la coagulation.

III. — RAPPEL SUR LES TRAITEMENTS CLASSIQUES ET ACQUISITIONS RECENTES

Récemment encore, les traitements proposés en face des accidents ischémiques aigus des membres visaient :

La reperméation immédiate. C'est à la chirurgie que revient ce rôle. Les résultats sont bons, mais la chirurgie peut voir ses indications limitées par l'état général du malade. Les techniques récentes de désobstruction limitent fortement les risques opératoires. Le chirurgien peut également ne pas être en mesure de désobstruer une artère distale trop petite. Enfin, si l'obstruction est trop ancienne, plus de 6 heures pour la plupart des auteurs, les chances de voir se former une nouvelle thrombose augmentent, et le chirurgien prend alors le risque d'un échec secondaire, même si l'intervention a été parfaitement réussie. Le délai de six heures est allongé, si un traite-

ment anticoagulant a été institué (héparine) dès les premières manifestations de l'ischémie. La thrombose secondaire est surtout à mettre sur le compte des lésions artérielles irréversibles provoquées par l'ischémie *in situ* durant la présence du caillot.

Les moyens médicaux de reperméation utilisent essentiellement les anticoagulants. Ceux-ci s'opposent à la thrombose extensive, et favorisent ainsi la suppléance par les artères collatérales. Si des guérisons ont été obtenues par ce seul traitement, c'est grâce à l'hématose ainsi assurée, qui a permis au caillot d'évoluer spontanément, et seulement spontanément vers la lyse physiologique, cependant que l'état local du membre ne s'aggravait pas, ou même s'améliorait. Mais les anticoagulants ne sont pas des thrombolytiques par eux-mêmes. CORMIER a constaté, artériographies à l'appui, que même dans les cas de guérison, l'héparine n'avait jamais entraîné la lyse d'une thrombose. La levée du spasme est obtenue par les vaso-dilatateurs, ou les infiltrations du sympathique lombaire ou stellaire qui réalisent temporairement ce que la sympathectomie du chirurgien réalise définitivement.

Il n'est pas de traitement qui agisse directement sur le ralentissement circulatoire, mais celui-ci est influencé secondairement par les effets des thérapeutiques précédentes. Une place à part doit être réservée aux *antisludges*, qui améliorent la circulation dans les petits vaisseaux, en évitant l'agglutination des éléments figurés.

Depuis quelques années, les progrès des connaissances sur les problèmes de la coagulation et de la fibrinolyse ont déplacé l'intérêt de la question vers les drogues susceptibles d'avoir, *in situ*, une action spécifique sur le caillot constitué.

Le médicament idéal devrait être capable de dissoudre le thrombus, rapidement, sans le fragmenter, sans altérer les constituants du sang circulant, ni les protéines tissulaires (encore que l'on soit en mesure maintenant de les protéger au moyen des inhibiteurs de la fibrinolyse). Son action devrait être rapide, et les doses utiles non toxiques. Il devrait être dépourvu d'effets secondaires sur les différents appareils de l'organisme. Son utilisation devrait être simple et ne pas nécessiter des injections répétées, ou de longues perfusions, ni une surveillance attentive par le laboratoire. Enfin, il devrait être peu coûteux.

Un tel produit n'existe pas encore. Beaucoup de substances possèdent des propriétés protéolytiques, et pourraient agir sur un caillot, mais ne sont pas utilisables, soit parce que leur action est insuffisante à des doses non toxiques, soit que des effets secondaires gênants en interdisent l'emploi, soit encore que leur action s'épuise rapidement ou ne soit pas reproductible (dérivés nicotiniques).

Von KAULLA distingue deux sortes de produits thrombolytiques : ceux qui agissent en provoquant la libération par la paroi de l'agent thrombolytique, réalisant une thrombolyse « endogène ». Ce sont les thrombolytiques à action indirecte. D'autres agissent par eux-mêmes dans la circulation, réalisant une thrombolyse « exogène ». Ce sont les thrombolytiques à action directe.

Nous empruntons à SALMON une classification des produits susceptibles d'être utilisés dans le traitement des oblitérations artérielles aiguës (*Tableau X*).

Nous nous sommes particulièrement intéressé à un produit encore peu connu en France : la STREPTOKINASE.

Tableau X

Classifications des substances thrombolytiques

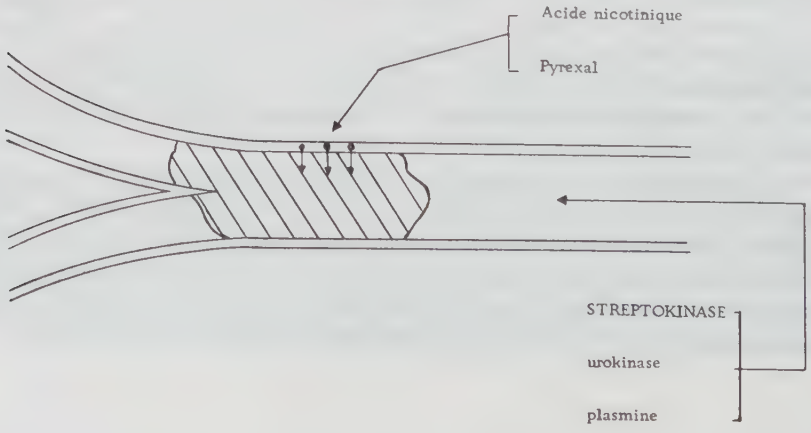
1) ACTION INDIRECTE (c'est-à-dire provoquant la libération par la paroi, de l'agent thrombolytique)
   - — Pyrogènes (Pyrexal)
   - — Acide nicotinique
   - — Adrénaline
   - — Tolbutamide
   - — Hormones androgènes
   - — Biguanides (Phenformine, Methformine)
   - — Héparine (controversé)
   - — Thromboclase (contient du proactivateur et du plasminogène)

2) A ACTION DIRECTE (c'est-à-dire dans la circulation)

   A) — Trypsine, — Chymotrypsine } non utilisables par voie intraveineuse
   — Staphylokinase, — Aspergilline E } toxiques

   B) — Thrombolysine
   — Actase
   — Urokinase
   — STREPTOKINASE
   — Thrombine E (peu étudiée)
   } thrombolytiques *in vivo*

Tableau XI



LA STREPTOKINASE

I) HISTORIQUE

II) PROPRIETES

A) Origine

B) Nature

C) Activité

D) Mécanisme d'action

III) ANTIPLASMINES ET ANTISTREPTOKINASES

IV) ACTION DE LA STREPTOKINASE « IN VITRO »

V) ACTION DE LA STREPTOKINASE « IN VIVO »

A) Effets dans l'organisme

Rythme lent

Rythme rapide et quantité importante

Rythme et quantité adaptés

B) Effets sur le plan biologique

Augmentation de l'activité thrombolytique et fibrinolytique

Diminution, puis disparition secondaire de la fibrinolyse

Action sur les facteurs de la coagulation

Effets secondaires

LA STREPTOKINASE

I. — HISTORIQUE

En 1933, W.S. TILLET et R.L. GARNER publient la découverte, dans le filtrat de culture du streptocoque bêta-hémolytique, d'une substance capable de dissoudre la fibrine et les caillots.

En 1943, TAGNON démontre que l'enzyme responsable de la protéolyse est la fibrinolysine, ou plasmine.

En 1944, le terme de fibrinolysine streptococcique est remplacé par celui plus adapté de *Streptokinase*. En effet, L.R. CHRISTENSEN et MAC LEOD montrent que la lyse des caillots n'est pas due à la seule substance, mais bien à l'activation par celle-ci d'une substance protéique préexistante dans le sang circulant. Ces auteurs découvrent les principaux facteurs du système.

En 1950, les préparations de streptokinase fournies sont très impures, et contiennent de la streptolysine, de la streptodornase, de l'hyaluronidase, et bien d'autres enzymes encore. L'injection parentérale chez l'homme n'est pas possible en raison de sérieux effets secondaires, poussée thermique, chute tensionnelle, voire choc grave. Mais ces préparations sont utilisées couramment pour la dissolution des dépôts de fibrine et des caillots de sang extra-vasculaires, avec parfois des incidents de même ordre, mais d'intensité moindre.

Un grand progrès est réalisé en 1951, avec l'obtention d'un produit partiellement purifié, qui est un mélange de streptokinase et de streptodornase. Mais les inconvénients de ce produit sont encore tels, qu'il est réservé à l'usage local.

JOHNSON publie en 1952 les premiers résultats de ses expérimentations sur l'animal.

En 1955, JOHNSON et MAC CARTHY publient leurs premiers résultats expérimentaux chez l'homme.

Enfin est obtenue une streptokinase hautement purifiée, donnant toutes les garanties de sécurité, et les essais cliniques vraiment satisfaisants sont entrepris en 1958.

Très rapidement les travaux biologiques se multiplient, en particulier ceux de : Flechter, Alkjaersig et Sherry, Ambrus et son école, Moser, Cliffton, Johnson, pour les Etats-Unis ; Deutsch et Gross, pour l'Allemagne ; Koller pour la Suisse ; Verstraete et Salmon, pour la Belgique ; Fearnley pour la Grande-Bretagne ; Olow et Nilson pour la Suède ; Marchal, Soulié, Samama et leurs collaborateurs, pour la France.

En août 1961, le congrès de la Société Européenne d'Hématologie, réuni à Vienne (Autriche), conclut, après avoir pris connaissance des travaux réalisés, à l'intérêt du produit :

> « qui possède une réelle action thrombolytique, et dont on peut maintenant se procurer des préparations exemptes d'effets secondaires importants ».

Actuellement, plusieurs firmes mettent à la disposition des médecins des préparations de streptokinase.

En France, la streptokinase utilisée pour les expérimentations, et en particulier celle qui a servi à traiter les malades dont les observations sont publiées plus loin, est fabriquée par la Société Kabi de Stockholm, et par les Laboratoires Choay, qui l'ont mise à notre disposition.

II. — PROPRIETES

A) Origine

La streptokinase est préparée à partir d'une culture de streptocoques bêta-hémolytiques, appartenant au groupe C de Lancefield. La streptokinase est extraite du filtrat de la culture, après élimination des corps microbiens.

B) Nature

Contrairement aux préparations antérieures, ce produit est aussi pur que possible dans l'état actuel des techniques. En particulier, il ne contient pas de streptodornase, d'hyalurodinase, ni de streptolysine (la streptolysine possède une activité fibrinolytique par elle-même). Sa formule chimique précise est encore inconnue. On sait seulement que son poids moléculaire est voisin de 50.000. L'électrophorèse montre que sa migration se fait avec les alpha-2-globulines du sérum humain.

C) Activité

L'activité de la streptokinase est mesurée en unités CHRISTENSEN (pour la kabikinase).

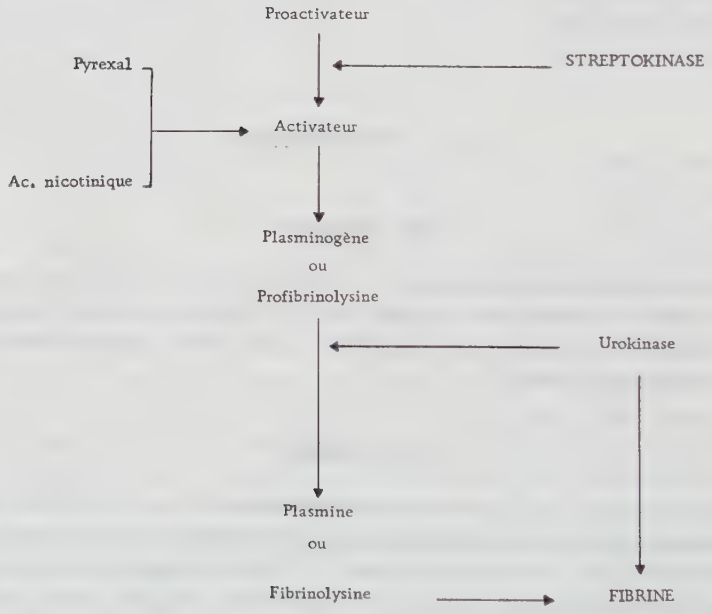
La mesure est basée sur la lyse d'un caillot artificiel standard, composé de fibrinogène bovin, de plasminogène humain et de thrombine.

L'unité CHRISTENSEN est définie comme étant la quantité de streptokinase qui lyse un caillot standard en 10 minutes.

D) Mécanisme d'action

La streptokinase n'a pas par elle-même d'action fibrinolytique. Par contre, tant *in vivo* qu'*in vitro*, elle est capable d'induire une fibrinolyse. Le mécanisme précis n'est pas parfaitement connu, et

Tableau XII



fait encore l'objet d'hypothèses dont la plus probable voudrait que la streptokinase active la transformation du proactivateur en activateur (*Tableau XII*). Dans le cadre de la classification de Von

Kaulla, la streptokinase est un activateur exogène, à action directe, dans la circulation. Nous verrons plus loin qu'il existe une méthode de traitement permettant de faire agir la streptokinase de façon sélective sur le caillot, mais même dans ce cas se pose le problème général de l'abord d'un caillot par les enzymes « exogènes », dont on ne s'explique pas le maintien de la concentration sanguine *in situ*, dans le fond d'un cul-de-sac sans circulation vraie. Il a été proposé de perfuser le caillot lui-même au moyen d'un cathéter poreux qui le traverserait à la manière d'une sonde d'embolectomie rétrograde. Il nous semble que cette technique fait courir le risque de fragmentation du caillot, et elle exige la pose d'un cathéter artériel à demeure, ce qui nous paraît également une source de complications possibles. Salmon qui a parfois essayé cette technique semble l'avoir abandonnée à l'heure actuelle, mais il continue à introduire la streptokinase par voie artérielle. Pour cela il utilise le cathéter laissé en place après l'artériographie. La voie veineuse reste la plus simple, et l'expérience prouve que la lyse est réelle sous l'influence des enzymes, et en particulier de la streptokinase, qu'on les emploie par cette voie ou par voie artérielle.

III. — ANTIPLASMINES ET ANTISTREPTOKINASES

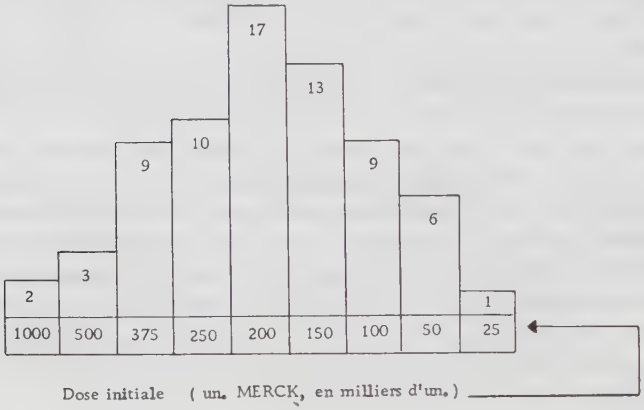
In vivo, des mécanismes inhibiteurs protègent le sang contre l'activation du plasminogène. En effet, la plasmine qui se trouverait en quantité suffisante dans le sang circulant, y causerait des désordres appréciables, du fait de son activité protéolytique, consistant essentiellement en troubles sévères de la coagulation, par inhibition de la polymérisation du fibrinogène, et action sur les fractions nobles de la coagulation, créant ainsi une diathèse hémorragique latente. Le plasma contient naturellement des antiplasmines, qui réalisent une constante neutralisation de la plasmine. La réaction de liaison entre la plasmine et l'antiplasmine est lente et réversible.

Des antistreptokinases sont également présentes dans tout organisme humain qui a été en contact avec un antigène streptococcique. L'activité de la streptokinase sur le plasminogène ne se fera donc sentir que si les doses administrées dépassent les possibilités de neutralisation par les antistreptokinases.

Aussi, est-il indispensable de tester la susceptibilité de chaque sujet devant être soumis à ce traitement, afin de déterminer les

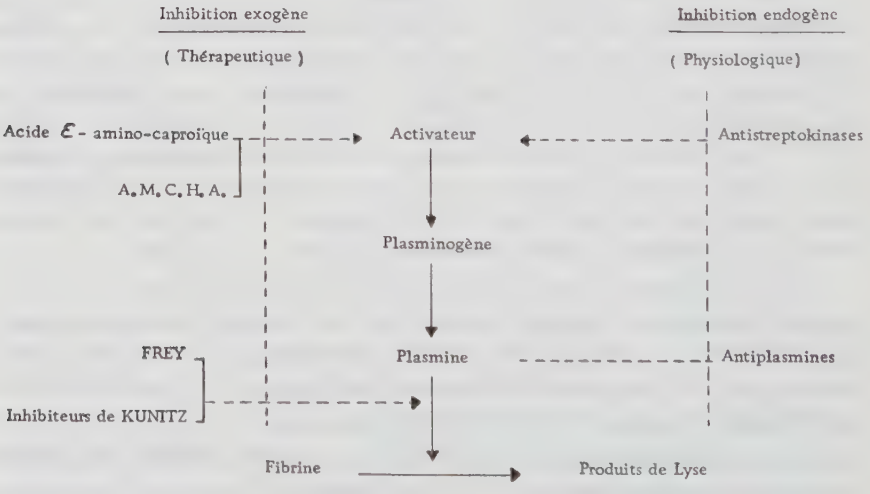
doses initiales de saturation des antistreptokinases. Le test de résistance à la streptokinase a donné sur 70 sujets normaux les résultats groupés dans le *Tableau XIII* (MARCHAL et Coll.).

Tableau XIII



Pour SALMON, les systèmes inhibiteurs et activateurs de la fibrinolyse, physiologique et thérapeutique, se schématisent comme dans le *Tableau XIV*.

Tableau XIV



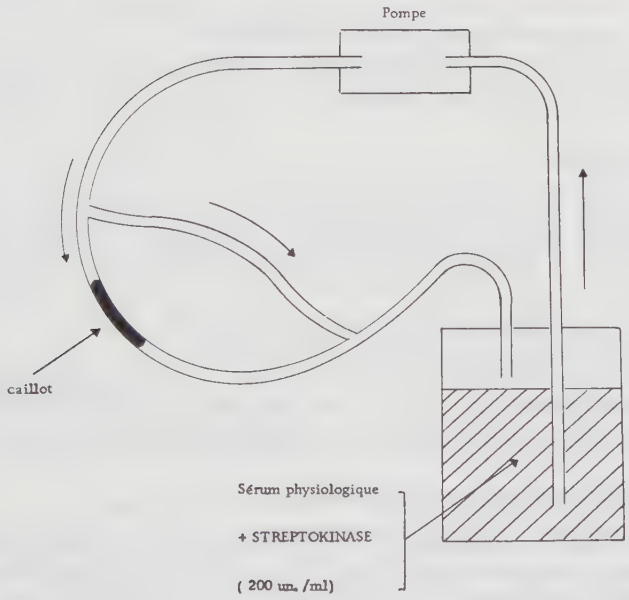
IV. — ACTION DE LA STREPTOKINASE " IN VITRO "

Nous empruntons à des auteurs anglais, G.P. MacNicol, W.H. Bain et Coll., les conclusions d'une expérimentation publiée au cours du premier semestre de 1965.

Ils ont étudié l'action de la streptokinase sur des caillots produits par la méthode de Chandler, c'est-à-dire au cours d'une circulation artificielle. Les caillots ainsi produits se rapprochent beaucoup des caillots formés *in vivo*, par leur constitution hétérogène : thrombus blanc de plaquettes agrégées, plus thrombus rouge de fibrine enserrant les éléments figurés, tandis que les caillots produits par la simple coagulation en tubes sont plus homogènes.

Le caillot est introduit dans une circulation artificielle, et retenu en place dans un filet en mailles d'acier inoxydable (*Tableau XV*).

Tableau XV



Les conditions de production du caillot et d'expérimentation se rapprochent le plus des conditions vitales, comme le prouvent les essais réussis en cours d'expérience, d'inhibition de l'action de la

streptokinase, par l'acide epsilon-amino-caproïque, et par l'hyperlipidémie. Les résultats montrent que si un caillot est exposé à l'action de la streptokinase, la fibrine du caillot rouge est largement dissoute, alors que la fibrine du caillot plaquettaire l'est moins facilement. Peut-être celui-ci est-il protégé par les antiplasmines plaquettaires. Cette expérience a été pratiquée au moyen de kabikinase. Remarquons que les matériaux synthétiques utilisés pour réaliser la circulation artificielle excluent toute possibilité d'une action propre de la paroi, et que le caillot est attaqué par ses faces libres, et lysé sans être perfusé par un cathéter qui le traverserait.

V. — ACTION DE LA STREPTOKINASE " IN VIVO "

A) Effets dans l'organisme

Expérimentalement, l'injection de streptokinase dans l'organisme y détermine les effets suivants :

Dans un premier temps, et si elle est en quantité suffisante, elle neutralise les antistreptokinases circulantes ;

Dans un deuxième temps, les effets varient suivant le rythme des injections et les quantités injectées.

1) RYTHME LENT

L'activation du plasminogène sous l'influence de la streptokinase, fait apparaître de la plasmine, qui est neutralisée par les antiplasmines. L'effet est donc nul, il n'y a ni fibrinolyse, ni thrombolyse.

2) RYTHME RAPIDE ET QUANTITE IMPORTANTE

La plasmine augmente trop vite pour être neutralisée par les antiplasmines, et son excès exerce son activité thrombolytique, fibrinolytique, et même protéolytique aux conséquences fâcheuses.

3) RYTHME ET QUANTITE ADAPTES

Si le rythme et la quantité sont judicieusement choisis, l'activité fibrinolytique augmente dès que les antiplasmines sont débordées, puis diminue parallèlement à l'épuisement du plasminogène, pour finalement disparaître. L'activité protéolytique parcourt les mêmes étapes ; il importe de la maintenir au-dessous du seuil dangereux. Le pouvoir activateur augmente dès le début, parallèlement aux doses de streptokinase, et continue à croître après que les activités fibrino-

lytiques et protéolytiques du sang circulant ont disparu, après une exacerbation passagère. Ceci est dû au fait que le plasminogène sanguin est épuisé alors que le caillot en contient encore beaucoup. FLETCHER a montré, en utilisant des caillots marqués par l'iode 131, que l'activité thrombolytique est proportionelle au pouvoir activateur, de la streptokinase ou de l'urokinase, et à la teneur en plasminogène du caillot.

Enfin, BLIX a montré qu'une forte quantité d'activateur doit être maintenue dans le sang circulant, pour obtenir la lyse du caillot.

B) Effets sur le plan biologique

L'injection de streptokinase a trois grandes conséquences biologiques : augmentation de l'activité thrombolytique et fibrinolytique ; diminution puis disparition secondaire de la fibrinolyse ; action sur les facteurs de la coagulation.

1) AUGMENTATION DE L'ACTIVITE THROMBOLYTIQUE ET FIBRINOLYTIQUE

Elle est appréciée par différents tests :

La thrombodynamographie objective la fibrinolyse et la baisse du taux du fibrinogène (diminution de Am). Ce fait est illustré dans le *Tableau XVI* (*courbe 3*).

L'observation de la lyse spontanée, *in vitro*, à 37°, d'un caillot formé à partir de sang du malade, est de réponse tardive. Le temps de lyse, normalement supérieur à 24 heures, va de 1 à 3 heures en début de traitement (à la 5e heure), pour revenir à la normale vers la 20e heure du traitement (*Tableau XVII*).

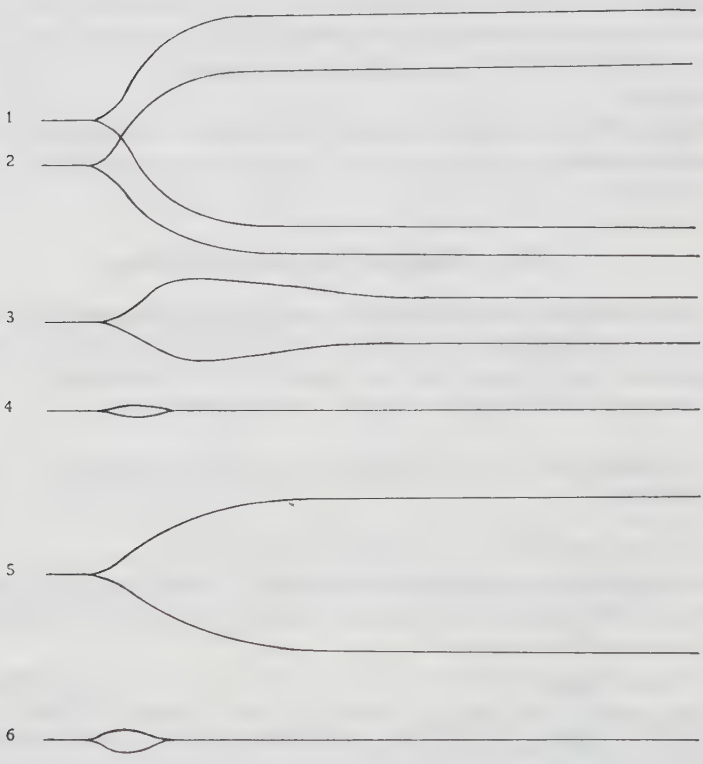
Le test de lyse du caillot des euglobulines, selon la méthode de Von KAULLA, permet d'éliminer les inhibiteurs, et d'apprécier rapidement la fibrinolyse.

2) DIMINUTION PUIS DISPARITION SECONDAIRE DE LA FIBRINOLYSE

C'est la seconde conséquence. On a remarqué que la fibrinolyse diminue, puis disparaît dans le sang circulant après un certain temps de traitement (*Tableau XVI, courbe 5*).

Le test à l'urokinase (activateur direct du plasminogène) démontre que ce phénomène est dû à la chute du taux sanguin du plasminogène. Le test à l'urokinase est un examen simple qui permet d'affirmer grossièrement la chute du taux sanguin du plasminogène au cours du traitement par la streptokinase.

Tableau XVI



1) Diagramme type d'un thrombodynamogramme normal
2) Avant traitement
3) Après 4 heures de traitement
4) A la même heure, après addition de 0,05 ml de plasma témoin (source de plasminogène) à 0,20 ml de plasma du malade.
L'augmentation de l'activité lytique potentielle se trouve extériorisée (lyse en 6 minutes)
5) Après 9 heures de traitement.
6) A la même heure, et dans les mêmes conditions qu'en 4, on constate toujours le transfert de l'activité lytique.

En effet, le temps de lyse d'un caillot plasmatique de sang du malade, additionné d'une quantité standard d'urokinase, permet l'évaluation semi-quantitative de la teneur du sang en plasminogène. Le temps de lyse est inversement proportionnel à la teneur du sang en plasminogène (*Tableau XVIII*).

Tableau XVII

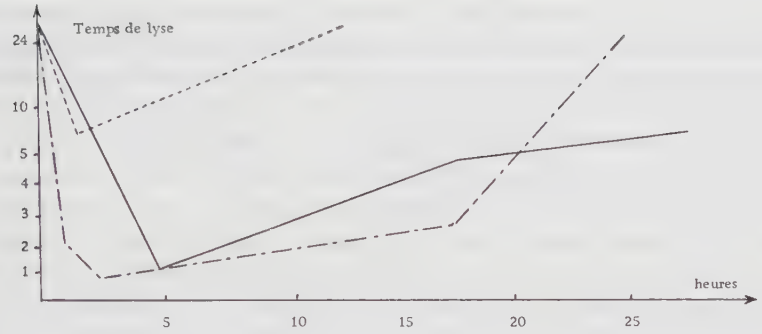


Tableau XVIII

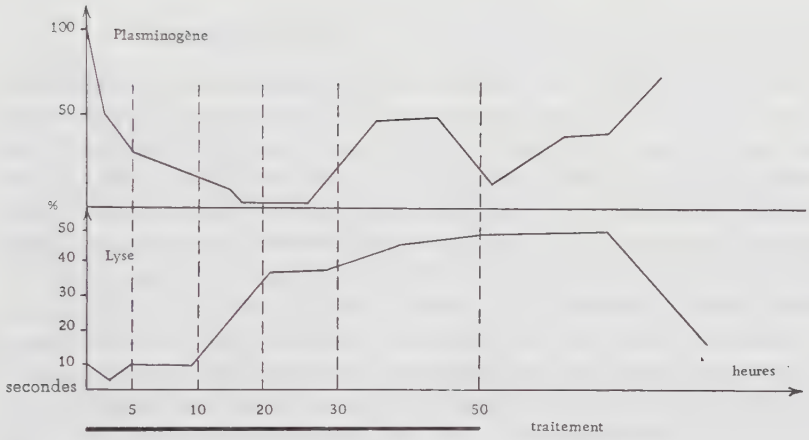
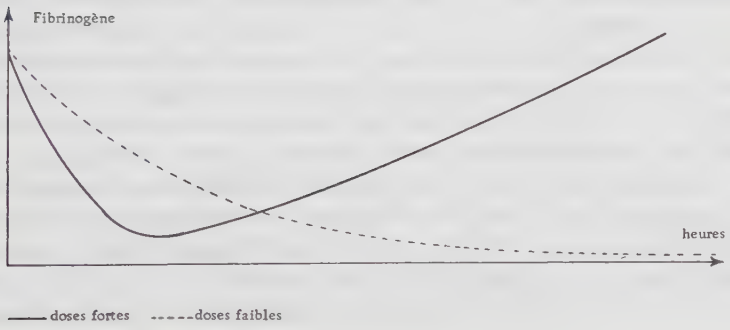


Tableau XIX



La thrombodynamographie objective la persistance d'un pouvoir activateur, lorsque la fibrinolyse est terminée. L'addition de plasma témoin, de sujet normal, dans des conditions bien définies, entraîne une lyse rapide. Le pouvoir activateur est donc conservé aussi longtemps que dure le traitement (*Tableau XVI, courbes 3 et 4, 5 et 6*).

Un autre test, malheureusement sans intérêt pratique au cours d'un traitement, parce que ses délais de réponse sont trop longs, mais d'un grand intérêt théorique, est le test d'Astrup et Lassen, des plateaux de fibrine non chauffée. Les zones de lyse, théoriquement proportionelles au pouvoir activateur plasmatique, sont de superficies inégales suivant l'intensité et le stade du traitement, mais cette méthode permet de mettre en évidence l'existence d'un pouvoir activateur, même après la disparition de la fibrinolyse dans le sang circulant, et témoigne ainsi d'un pouvoir thrombolytique permanent.

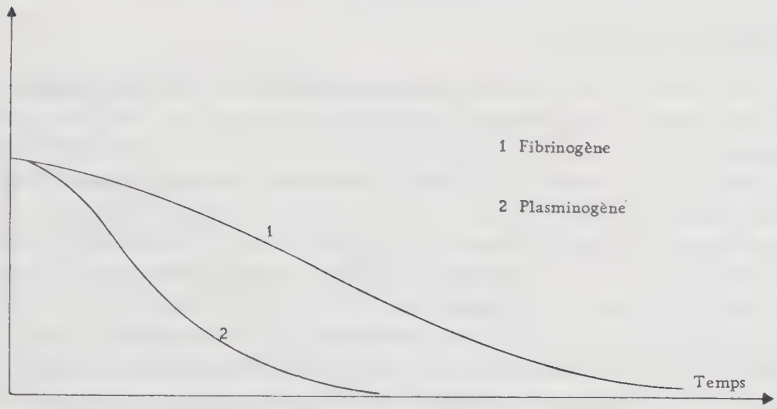
3) ACTION SUR LES FACTEURS DE LA COAGULATION

La streptokinase agit également sur les facteurs de la coagulation. Dans un premier temps du traitement la coagulation n'est pas inhibée, mais au contraire favorisée, peut-être parce que la plasmine active certains facteurs avant de les détruire, et aussi parce que la lyse du caillot libérerait la thrombine qui y était fixée. Cette hypercoagulabilité, ou tout au moins cette absence d'hypocoagulabilité justifie l'emploi des anticoagulants (héparine), dès que l'activité fibrinolytique a disparu, pour parer à une nouvelle thrombose.

L'administration de streptokinase provoque une baisse du taux du fibrinogène par fibrinogénolyse. La courbe représentative de la variation du taux du fibrinogène au cours du traitement peut revêtir deux aspects différents suivant que les doses de streptokinase employées sont fortes ou modérées (*Tableau XIX*). On remarque que l'emploi des doses dites faibles entraîne une chute du taux du fibrinogène, progressive, lente et durable, donc dangereuse, et que sa remontée rapide dans le cas de l'emploi des doses fortes, diminue les risques hémorragiques. De plus, les fortes doses de streptokinase activent rapidement le plasminogène circulant, et la plasmine ainsi formée, peut être simultanément utilisée et neutralisée par les antiplasmines sans avoir forcément lysé la totalité du fibrinogène. Cette opinion est confirmée expérimentalement par le fait qu'au cours d'un traitement par la streptokinase, le taux du plasminogène baisse plus rapidement que celui du fibrinogène (*Tableau XX*). Enfin, les fortes doses de streptokinase permettent de maintenir le taux du plasminogène à moins de 5 % de la normale, ce qui correspond à une quantité de plasmine circulante insignifiante, et donc à l'absence

de lyse périphérique, cependant que, nous l'avons vu plus haut, le taux du fibrinogène remonte dès la 24e heure, pour atteindre la normale en 48 heures environ.

Tableau XX



L'emploi de doses fortes de streptokinase n'élimine pas le risque hémorragique, mais il le réduit dans le temps à une durée approximative de 24 heures.

La limite au-dessous de laquelle le taux du fibrinogène ne doit pas descendre est de 0,80 g par litre. Le temps de thrombine est un reflet du taux de fibrine. Le temps de thrombine tient compte, de plus, de l'apparition d'une antithrombine libérée par la fibrinogénolyse. Il est allongé chez tous les malades soumis à ce traitement. Remarquons toutefois, que le temps de thrombine est également allongé sous l'influence de l'héparine. Mais même dans le cas de l'administration simultanée de streptokinase et d'héparine, il conserve toute sa valeur grâce à la correction qui peut lui être apportée par le bleu de toluidine, et qui a pour effet d'annuler l'influence de l'héparine. Ce test occupe donc une place de premier plan dans la surveillance de ce traitement, et le temps de thrombine doit être au traitement thrombolytique par la streptokinase ce que le temps de Quick est au traitement anticoagulant par les antivitamines K. Le taux de prothrombine s'abaisse parallèlement à la lyse de la proaccélérine par la plasmine. Pour FLETCHER, la corticothérapie associée atténue cet inconvénient.

Le thrombodynamogramme est un examen complet et suggestif des phénomènes de la coagulation. Il témoigne de la fibrinopénie et du temps de lyse, mais sa réponse est lente.

Pour MARCHAL et Coll., il faut éviter que le temps de thrombine ne dépasse deux fois et demie le temps du témoin, que le taux de prothrombine ne tombe au-dessous de 20 %, et que le thrombodynamogramme ne soit trop déformé.

Dans un rapport portant sur 24 cas traités, ces auteurs attribuent à ces conditions non remplies deux accidents hémorragiques.

4) EFFETS SECONDAIRES

La streptokinase a malheureusement aussi des effets secondaires. Elle est dotée d'une activité antigénique puissante, qui fait constamment apparaître des anticorps. Ceux-ci, les anti-streptokinases, apparaissent en moins de 8 jours, persistent plusieurs semaines, et ne disparaissent qu'au bout de 3 à 9 mois. Il en résulte que la streptokinase ne peut jamais être utilisée en traitements répétés, sous peine de voir se produire un choc anaphylactique, et même, il ne sera pas possible de dépasser 3 ou 4 jours d'administration du produit au cours d'un même traitement. Les corticoïdes n'ont ici aucune action. Ils n'empêchent pas la formation des anticorps, et ne semblent même pas retarder leur apparition. La spécificité des antistreptokinases a été démontrée par J.M. FINE, qui a employé la méthode de diffusion en gélose d'OUTCHERLONY, et a observé une ligne de précipitation unique contre la streptokinase, chez les malades traités. Cette ligne de précipitation ne se retrouve pas avec des sérums témoins. Le taux des antistreptolysines n'est pas affecté par l'injection de streptokinase.

La streptokinase fabriquée actuellement n'est pas pyrogène comme les premières préparations, mais des réactions fébriles, peu intenses en général, peuvent être observées lors de son emploi. Elles sont plus volontiers mises sur le compte de la libération des produits résultant de la lyse du caillot et du fibrinogène circulant, que sur celui de l'introduction de la streptokinase dans l'organisme. Les corticoïdes ont un effet favorable sur ces réactions.

ETAT DE LA QUESTION EN DECEMBRE 1965

I) FIBRINOLYSE ET THROMBOLYSE

II) THEORIES DE LA THROMBOLYSE

A) Pour Ambrus

B) Pour Fletcher

III) METHODES DE TRAITEMENT

A) Pour Salmon

B) Pour Verstraete

C) Pour l'école française

IV) ECUEILS DU TRAITEMENT

V) COMPLICATIONS ET CONTRE-INDICATIONS

ETAT DE LA QUESTION EN DECEMBRE 1965

I. — FIBRINOLYSE ET THROMBOLYSE

La dissolution d'un caillot fait intervenir les processus de protéolyse, c'est-à-dire de rupture des liaisons polypeptidiques entre les molécules. Dans le cas de la fibrinolyse, l'agent lytique est intimement mêlé dans la circulation aux molécules de fibrine sur lesquelles va s'exercer son action, et il est préexistant à la formation du caillot.

La thrombolyse réalise la rupture des mêmes liaisons polypeptidiques, mais cette fois sur un caillot très volumineux à l'échelle moléculaire, et se fait par une attaque de l'extérieur, par l'enzyme apporté dans la circulation postérieurement à la formation du caillot.

La distinction est loin d'être purement théorique. Sa réalité est prouvée expérimentalement par le fait qu'il faut pour lyser un caillot préformé, une quantité d'enzyme (streptokinase par exemple) bien supérieure à celle qui est nécessaire pour lyser un caillot formé après addition de l'enzyme.

II. — THEORIES DE LA THROMBOLYSE

A) Pour Ambrus

La plasmine a une affinité plus grande pour la fibrine que pour l'antiplasmine, et le complexe plasmine-antiplasmine pourrait libérer la plasmine lentement au contact de la fibrine du caillot. Celui-ci est d'ailleurs pauvre en antiplasmines. La thrombolyse pourrait donc avoir lieu en l'absence de fibrinolyse du sang circulant. A l'appui de cette thèse, Ambrus a montré, en utilisant de la plasmine marquée par l'iode 131, que la radio-activité persiste longtemps dans le sang

circulant, alors que l'activité fibrinolytique décroît rapidement. Mais il n'a pas été prouvé que la persistance de la radio-activité était liée à la présence de plasmine toujours active.

En fait, plus simplement, la plasmine introduite dans l'organisme a trois destinées possibles : la majeure partie est neutralisée par les antiplasmines circulantes, une autre partie, importante elle aussi, agit sur le fibrinogène et les facteurs de la coagulation, enfin, le reste, la plus petite fraction, reste libre et peut exercer son action sur le caillot (*Tableau XXI*).

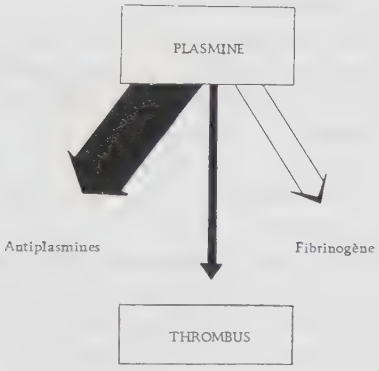


Tableau XXI

B) Pour Fletcher

Le sang contient 30 fois plus d'antiplasmines qu'il n'en faut pour neutraliser la plasmine qui serait formée par l'activation de tout le plasminogène de l'organisme. La plasmine injectée dans la circulation sera donc neutralisée, à moins d'employer des doses assez considérables pour qu'une fraction reste active, et encore exercera-t-elle son action d'abord sur les facteurs de la coagulation, avec les risques que cela implique. Le caillot est, par contre, très pauvre en antiplasmines (Brinkous et Roberts), mais très riche en plasminogène et en proactivateur. Il est donc logique de tenter de provoquer la réalisation, au sein même du caillot, d'une activation du plasminogène. C'est ce dont semble être capable la streptokinase.

III. — METHODES DE TRAITEMENT

Nous avons vu que l'introduction de streptokinase dans l'organisme a pour conséquence l'apparition d'une activité fibrinolytique. Celle-ci diminue puis disparaît même, dans le sang circulant, après un certain temps de traitement, parallèlement à la baisse du taux sanguin du plasminogène, qui a été constatée chez tous les malades traités par la streptokinase.

La question se pose alors de savoir quelle attitude on doit adopter, lorsque le plasminogène disparaît, et avec lui l'activité fibrinolytique.

Trois possibilités existent :

— interrompre provisoirement le traitement, pour permettre au plasminogène de se reformer en quelques heures ;

— utiliser des doses modérées de streptokinase, pour éviter l'épuisement total du plasminogène ;

— continuer le traitement, ou même l'intensifier, pour obtenir la formation de plasmine au sein même du caillot, riche en plasminogène, comme on l'a vu.

De ces trois possibilités, la première est dangereuse du fait de la création d'un état de fibrinolyse permanente, encore augmentée à chaque reprise de traitement. Seules les deux dernières attitudes sont actuellement adoptées par les auteurs, et on peut opposer schématiquement deux méthodes de traitement.

A) Pour Salmon

Salmon utilise des doses adaptées à chaque malade traité, déterminées au départ par le test de résistance à la streptokinase, et ensuite par la surveillance biologique. Ces doses doivent être telles qu'elles engendrent la production de plasmine active sur le caillot, sans toutefois, et ceci pour prévenir les accidents hémorragiques, faire descendre le taux du fibrinogène au-dessous de 1 g par litre. Les doses ainsi employées, très variables suivant les susceptibilités individuelles, sont de l'ordre de 30.000 unités par heure. L'introduction est faite par voie intra-artérielle, au moyen du cathéter qui a servi à pratiquer l'artériographie. Cette voie n'a pour Salmon rien d'obligatoire, mais il la trouve plus pratique. La surveillance du traitement est assurée par le dosage du fibrinogène toutes les 3 heures au moins, la mesure du temps de Quick, et la mesure du temps de lyse du caillot. Pour la surveillance du retour des pulsations artérielles, Salmon utilise un pléthysmographe, en général fixé sur un orteil. Les variations de volume engendrées par les pulsations

sont enregistrées par l'intermédiaire d'un électro-cardiographe. Sur 130 occlusions artérielles traitées par cette méthode, SALMON a obtenu 62 % de résultats favorables et 47 % de restitution des pouls.

B) Pour Verstraete

Sa technique a varié au cours du temps. Actuellement, il cherche à éliminer le risque d'accidents hémorragiques. Il est partisan de la théorie de FLETCHER, aussi il utilise des doses importantes pour activer tout le plasminogène du sang circulant. Il a donc au départ une intense production de plasmine agissant à la fois sur le caillot et sur le fibrinogène. Lorsque tout le plasminogène circulant a été utilisé, après avoir été converti en plasmine, la streptokinase n'a plus de point d'action que le seul plasminogène contenu dans le caillot. Cette méthode n'élimine pas entièrement les risques hémorragiques, mais les réduit considérablement, comme nous l'avons déjà exposé.

VERSTRAETE, s'appuyant sur ses statistiques, pense pouvoir se passer de la détermination de la dose initiale utile, et injecte d'emblée 1.200.000 unités en 30 minutes. Après quoi, il poursuit le traitement durant 72 heures, à raison de 100.000 unités par heure, ce qui est une dose forte si l'on sait qu'il suffit de 70.000 unités par heure pour maintenir le taux du plasminogène à moins de 5 % de la normale. Cet auteur ne trouve aucun avantage à la voie locale, et lui préfère la perfusion veineuse continue. L'association des vaso-dilatateurs lui semble indifférente, mais par contre, il associe systématiquement, comme tous les autres auteurs, des corticoïdes destinés à prévenir les réactions pyrogènes et les accidents d'hypotension. VERSTRAETE pratique systématiquement un contrôle artériographique avant et après le traitement.

Cette méthode de traitement est, pour VERSTRAETE, l'aboutissement d'une évolution en trois périodes :

— 1re période : utilisation de doses de streptokinase adaptées au maintien du taux du fibrinogène à 50 mg%. Il enregistre alors 50 % de succès ;

— 2e période : utilisation de doses telles que le taux du plasminogène baisse jusqu'à 50 % de la normale et s'y maintienne. Les résultats sont meilleurs, mais cette façon de procéder exige une surveillance biologique des plus strictes ;

— 3e période : la méthode actuelle, qui réalise un gain de temps et une économie d'examens de laboratoire, puisqu'il va même jusqu'à penser que le traitement peut être appliqué sous cette forme, sans surveillance constante.

Les bons résultats actuels seraient de l'ordre de 70 % des cas traités, si l'on accepte, comme toujours, les guérisons fonctionnelles, même si elles ne sont pas prouvées par les artériographies.

Les deux méthodes s'opposent. Pour SALMON, le laboratoire est un auxiliaire indispensable qui doit constamment surveiller les constantes biologiques des malades traités, et qui doit donc être disponible de jour et de nuit, ce qui représente un inconvénient sérieux. En revanche, il économise de la streptokinase qui est encore un médicament coûteux. VERSTRAETE, lui, utilise des quantités nettement plus importantes de streptokinase, mais il peut se passer plus facilement de l'aide du laboratoire.

Les deux méthodes se rejoignent par leurs résultats. La petite différence entre les chiffres s'explique par le fait qu'ils ne sont pas basés sur des critères absolus, mais aussi sur des arguments cliniques. Les deux auteurs sont d'accord pour dire que la rapidité d'intervention après l'accident ischémique initial, est un élément capital de succès. VERSTRAETE met actuellement comme condition pour entreprendre le traitement, un délai inférieur à 3 jours.

C) Pour l'école française

MARCHAL, SOULIÉ et Coll. ont choisi une méthode de traitement un peu différente. Ils emploient des doses relativement fortes, après détermination de la susceptibilité individuelle du malade à traiter, vis-à-vis de la streptokinase. Mais ils administrent la thérapeutique anticoagulante au cours même du traitement, ce que ne font pas les auteurs belges. L'héparine est administrée dès que la lyse dans le sang circulant a disparu. Ces auteurs ont traité 32 malades (depuis 1964), et sur les 20 cas retenus comme étant cliniquement interprétables, et publiés par M. ABASTADO, on relève 10 résultats favorables et 5 résultats partiels.

C'est cette méthode de traitement qui a notre préférence, et qui a servi de base au protocole de traitement des malades que nous avons observés.

IV. — ECUEILS DU TRAITEMENT

Le risque de voir se produire des accidents hémorragiques est constant tout au long du traitement, si l'on utilise des doses faibles. SALMON déclare n'avoir eu à déplorer que fort peu de ces accidents, et encore, au début de ses essais seulement. Nous en avons constaté, malgré l'utilisation de doses fortes, théoriquement moins dangereuses.

Aussi, nous suivons l'opinion des auteurs qui prennent de grandes précautions pour les éviter, et réduisent au strict minimum indispensable les ponctions ou les traumas de toute sorte.

La possibilité de voir survenir une nouvelle thrombose durant le traitement, est loin d'être exclue. Dans ce cas, le caillot ne contiendrait pas de plasminogène, et ne pourrait donc pas être sensible à la streptokinase. C'est pour parer cette éventualité qu'il nous semble indiqué d'associer les anticoagulants, essentiellement l'héparine, dès qu'on peut le faire sans risques. Il est à remarquer que le début du traitement par la streptokinase est marqué par une hyper-coagulabilité relative constatée par SAMAMA dans la moitié des cas.

L'interruption du traitement interdit sa reprise, car le taux du plasminogène remonte très vite après l'arrêt des injections de streptokinase, et qu'on se retrouverait dans les conditions dangereuses d'un début de traitement, encore aggravées par l'hypofibrinémie habituelle dans les premières heures. Cette notion rend évidente la nécessité d'un traitement continu.

En cas d'hémorragie, il est contre-indiqué d'injecter du sang total, ou du fibrinogène (fraction I de COHN), qui aggraverait les choses. La transfusion de sang ou de fibrinogène ne pourra être envisagée qu'après l'arrêt définitif du traitement, et l'apport d'inhibiteurs de la fibrinolyse. L'idéal serait bien sûr de pouvoir disposer de fibrinogène humain purifié, dépourvu de plasminogène.

V. — COMPLICATIONS ET CONTRE-INDICATIONS

Les principales complications citées par les auteurs sont essentiellement les hémorragies, qui se limitent en général à des hématomes plus ou moins volumineux autour des points de ponction ou d'injection, les hémorragies plus importantes restant exceptionnelles. Viennent ensuite la fièvre et les baisses de la tension artérielle, rarement intenses, et toujours favorablement influencées par la corticothérapie associée. Une hyperleucocytose (20.000 G.B.) avec polynucléose est fréquemment constatée. Des troubles psychiques réversibles ont été décrits.

Certaines contre-indications sont évidentes : l'existence d'un traitement antérieur par la streptokinase, les hémorragies en cours, les lésions préexistantes et susceptibles de saigner, et les interventions chirurgicales récentes (datant de moins de 4 jours). Pour MARCHAL et Coll., les désordres circulatoires cérébraux, antécédents ou contemporains, sont une contre-indication absolue, comme l'est l'hypertension pour les auteurs belges.

L'artériographie pose des problèmes particuliers. Si pour certains auteurs il s'agit d'une épreuve anodine, « ne nécessitant pas d'anesthésie générale, au moins pour l'artériographie » (J. LENÈGRE), d'autres nient la totale inocuité de cet examen, et redoutent l'injection d'un produit de contraste qu'ils suspectent de pouvoir aggraver les troubles locaux. Ces derniers répugnent à ponctionner l'artère d'un sujet qui va recevoir des anticoagulants, ou qui les reçoit parfois déjà. La répugnance à l'effraction artérielle est encore bien plus justifiée avant un traitement thrombolytique. Nous avons constaté, sous traitement thrombolytique, l'apparition d'un volumineux hématome inguinal, chez un malade traité, qui avait reçu une injection intra-artérielle de vaso-dilatateurs.

Enfin, les auteurs mêmes qui pratiquent systématiquement des artériographies, avant et après traitement thrombolytique par la streptokinase, considèrent que l'aortographie est toujours contre-indiquée.

EXPERIENCE PERSONNELLE

I) CHOIX D'UNE METHODE

II) PROTOCOLE DE TRAITEMENT

A) A L'ARRIVÉE DU MALADE

B) LE TRAITEMENT PROPREMENT DIT

C) LES THÉRAPEUTIQUES ASSOCIÉES

III) SURVEILLANCE MEDICALE

IV) SURVEILLANCE BIOLOGIQUE

V) OBSERVATIONS

VI) RESULTATS

EXPERIENCE PERSONNELLE

I. — CHOIX D'UNE METHODE

Nous avons vu plus haut les différences essentielles entre les deux méthodes de traitement, à savoir, les doses à administrer. Nous avons choisi la méthode des doses fortes, pour deux raisons principales : la première est une raison de sécurité, car nous pensons que même si en pratique il n'y a pas eu à déplorer d'accidents hémorragiques graves, le risque d'en provoquer doit être limité autant qu'il est possible. La deuxième raison est que nous avons conclu de la lecture des différents travaux qui ont été consacrés à la streptokinase, que le pouvoir thrombolytique est lié à la concentration en principes actifs, streptokinase et plasminogène. Remarquons à ce sujet que si un caillot standard est plongé, *in vitro*, dans une solution concentrée de streptokinase, il est lysé très rapidement. Une concentration équivalente n'a jamais été réalisée *in vivo*.

Nous avons également choisi d'administrer la thérapeutique anticoagulante plus tôt que les autres auteurs, pour augmenter les chances d'éviter une nouvelle thrombose, cette administration étant contrôlée par de fréquents bilans de la crase sanguine.

II. — PROTOCOLE DE TRAITEMENT

Les modalités pratiques du traitement ont été définies en accord avec les chirurgiens. Priorité a toujours été laissée à ceux-ci, et seuls ont été traités les cas refusés par eux, que ce soit pour des raisons de topographie, ou d'évolution trop avancée. La décision est essentiellement dictée par :

1) La distinction entre artère saine et artère pathologique, qui se fait sur l'anamnèse et sur l'examen clinique. L'indication chirurgicale est refusée chaque fois que l'artère n'est pas saine ;

2) L'importance des signes d'ischémie. Les modifications de l'état de la peau, tardives en règle, les modifications des masses musculaires, qui deviennent ligneuses, l'apparition de troubles nerveux sensitivo-moteurs, sont des signes d'ischémie sévère qui feront hésiter le chirurgien. Il refusera l'intervention si les conséquences de l'ischémie lui paraissent définitives. Avant un délai de 6 heures, toute ischémie, même sévère, est en principe réversible.

La température cutanée et la douleur sont plus des arguments topographiques, et interviennent peu dans le choix à faire entre le traitement chirurgical et le traitement médical.

Notons que le fait, parfaitement justifié à notre avis, de laisser la priorité au chirurgien, lui donne un avantage énorme sur le médecin, puisqu'il opèrera avec succès les obstructions artérielles par embolie récentes, dans des vaisseaux de dimensions importantes et sains, et laissera au médecin le soin de traiter les sujets artéritiques de longue date, ou dont les accidents sont déjà anciens, et par là, les conséquences irréversibles, et le meilleur traitement probablement voué à l'échec. Pour être tout à fait objectif, reconnaissons qu'il lui laissera aussi toutes les embolies récentes sur artères saines, mais trop petites pour être accessibles à la désobstruction chirurgicale, c'est-à-dire « en dessous de la bifurcation humérale, et en dessous de la poplitée » (Cormier).

A) A l'arrivée du malade

A l'arrivée d'un tel malade, il est nécessaire :

— de pratiquer un interrogatoire précis à la recherche d'un passé d'artérite ;

— de faire préciser la date et l'heure du début de l'obstruction, et si celle-ci a été brutale ou progressive ;

— de préciser la localisation de l'obstruction ;

— de pratiquer un examen clinique complet, au cours duquel on recherchera particulièrement la présence ou l'absence des pouls, les troubles trophiques, les troubles sensitifs et moteurs, les modifications de la température cutanée, et enfin, l'existence d'une éventuelle contre-indication au traitement envisagé ;

— de pratiquer un bilan cardiologique, et un examen du fond d'œil ;

— de pratiquer un bilan biologique, qui comprendra : Groupe sanguin, Numération globulaire avec formule leucocytaire et mesure de l'hématocrite, Glycémie, Urée sanguine et iono-

gramme, Examen chimique des urines, et bien entendu, le test de résistance à la streptokinase et un bilan de crase sanguine avant traitement ;

— si une artériographie est pratiquée, elle le sera en milieu chirurgical, par ponction au trocart de Seldinger, de faible calibre, et elle sera suivie d'une compression soigneuse.

B) Le traitement proprement dit

Lorsque la décision d'administrer la streptokinase est prise, le traitement doit être mis en œuvre sans tarder. Pour son introduction nous avons choisi la voie veineuse, en raison d'une part de sa grande simplicité, et d'autre part parce que les autres voies ne nous semblent pas avoir fait la preuve de leur supériorité.

Le traitement se déroule ainsi :

— au départ, mise en place d'une perfusion de 100 ml de sérum glucosé isotonique, contenant une dose initiale de streptokinase, déterminée par le test de résistance, et 12,5 mg d'hémisuccinate d'hydrocortisone.

— à la suite est placée une perfusion de 250 ml de sérum glucosé isotonique toujours, mais contenant cette fois 500.000 unités (2 ampoules) de streptokinase et 12,5 mg d'hémisuccinate d'hydrocortisone. Cette perfusion, et les suivantes, qui seront en principe identiques, doit passer en 5 heures, soit au rythme de 18 gouttes par minute.

Après 3 heures de traitement, il est fait un premier bilan clinique et biologique. Les résultats du bilan biologique peuvent nous mettre en présence de trois possibilités :

— on ne constate plus de lyse dans le sang circulant, et on ne retrouve pas de plasminogène. Par ailleurs, le taux du fibrinogène est égal ou supérieur à 1 g. Dans ce cas, on poursuit le traitement aux mêmes doses ;

— on ne constate pas de lyse dans le sang circulant, le taux du plasminogène reste élevé et le fibrinogène est conservé. Dans ce cas, on poursuit le traitement, mais en employant des doses plus élevées, et les bilans ultérieurs dicteront la conduite à suivre ;

— exceptionnellement, le fibrinogène baisse à moins de 1 g par litre. Si l'indication de traiter était médiocre, devant les risques, il est licite de l'arrêter. Mais si l'indication était bonne, si en même temps le plasminogène est épuisé, et si la lyse persiste ou est en voie de disparition, il faut continuer le traitement, mais surseoir à l'adjonction d'anticoagulants. Enfin, toujours

dans le cas d'une bonne indication, si on se trouvait devant une lyse persistante, avec un taux de plasminogène élevé, on pourrait encore continuer le traitement, mais il conviendrait alors d'injecter du fibrinogène purifié. Nous n'avons jamais rencontré l'éventualité d'une baisse du taux du fibrinogène au-dessous de 1 g.

C) Les traitements associés

Pendant toute la durée du traitement, nous administrons de l'hémisuccinate d'hydrocortisone, à raison de 12,5 mg toutes les 2 h 30. On peut être amené à en injecter davantage, si par exemple on doit administrer du fibrinogène non purifié, ou si l'on constate des phénomènes d'intolérance, comme une baisse de la tension artérielle.

L'association d'héparine n'est pas admise par tous les auteurs, et aussi bien, le moment à partir duquel on doit commencer les injections, prête à discussion. L'originalité de notre protocole de traitement tient justement au fait que nous avons choisi de commencer les injections d'héparine très tôt. C'est ainsi que nous l'administrons, dans la tubulure de la perfusion, dès que l'on s'est assuré qu'il n'y a plus de plasminogène ni de lyse dans le sang circulant depuis 8 heures, et à condition que le taux du fibrinogène soit supérieur à 1 g par litre, et l'aspect macroscopique du caillot sanguin satisfaisant. Il nous semble en effet, que ces conditions étant remplies, c'est en toute sécurité que l'on peut tenter de prévenir une nouvelle thrombose. Nous irons même jusqu'à dire que l'on doit la prévenir, puisque si elle se produisait, elle serait inaccessible au traitement par la streptokinase, incapable d'agir sur un caillot dépourvu de plasminogène, et inaccessible également au traitement chirurgical, déjà refusé au malade au départ, et qui le serait à fortiori dans ces conditions. Les doses sont fonction des résultats des tests de coagulation. Elles sont de l'ordre de 25 à 50 mg toutes les 4 heures.

Après l'arrêt de la streptokinase, l'héparine est poursuivie pendant 6 jours, mais alors à raison de 400 mg par 24 heures, puis le relai est pris par une antivitamine K. Cette dernière attitude est commune à tous les utilisateurs de la streptokinase.

Le malade sera, dès son arrivée, placé sur un matelas « alternating ».

Les injections intramusculaires sont interdites. Les injections intraveineuses seront réduites au strict minimum indispensable. Mieux vaut une dénudation veineuse pratiquée avec soin, que des ponctions veineuses répétées.

Toute transfusion éventuellement nécessitée par une hémorragie doit être précédée, d'abord de l'arrêt définitif de la streptokinase, et ensuite de l'injection de 4 g d'acide epsilon-amino-caproïque, par voie veineuse lente.

Bien entendu, nous avons également prescrit des médications adaptées à chaque cas particulier, lorsque la nécessité s'en faisait sentir : antibiotiques, digitaline, néosynéphrine, antalgiques...

III. — SURVEILLANCE MEDICALE

Ce traitement nécessite une surveillance médicale constante. Durant l'injection de la dose initiale, le pouls et la tension artérielle doivent être surveillés en permanence. Au cours des 12 heures suivantes, le pouls et la tension artérielle doivent être notés toutes les heures, et la température toutes les 3 heures. Par la suite, et jusqu'à la fin du traitement, le pouls et la tension artérielle seront notés toutes les 3 heures, et la température toutes les 6 heures. Il est bon de tenir à jour une feuille de bilan, analogue aux feuilles de bilans de réanimation post-opératoire, et sur laquelle seront notées chronologiquement toutes les perfusions, avec leur nature et leur quantité, les drogues administrées, avec leur dose, et les données fournies par les résultats des bilans biologiques pluri-quotidiens. Par ailleurs, l'observation clinique ne sera jamais assez détaillée. Elle doit rendre compte des faits d'ordre général, et des conditions locales d'évolution. C'est presque heure par heure que l'on devrait pouvoir y trouver mention du niveau du réchauffement, des troubles moteurs, des troubles sensitifs, et de la présence ou de l'absence des pouls aux différents niveaux des membres.

La comparaison de l'observation clinique et de la feuille de bilan doit permettre au médecin responsable du traitement de faire à tout moment le point de l'évolution, ou le rapprochement entre tel incident, et telle thérapeutique, ou son oubli.

On voit dès lors, que pour être réalisé dans de bonnes conditions, le traitement thrombolytique par la streptokinase exige la disposition d'une chambre individuelle, un minimum de matériel à demeure, tensiomètre, oscillomètre, matelas « alternating », et si possible pléthysmographe, la présence en permanence dans le service d'un médecin de garde, la possibilité de joindre à toute heure le médecin responsable, et une coopération constante entre le médecin, le chirurgien et le biologiste.

IV. — SURVEILLANCE BIOLOGIQUE

Nous nous bornerons ici à énumérer les différents tests qui ont été pratiqués avec profit au cours des traitements que nous rapportons plus loin. La surveillance de ces traitements ne possède pas encore de codification précise. Signalons cependant que si des bilans aussi complets de l'exploration de la coagulation et de la lyse ont été pratiqués dans un but de recherche, ils pourront être notablement simplifiés lorsque le schéma de traitement sera bien mis au point.

a) Etude de la sensibilité à la streptokinase sur sang total (méthode de Fletcher).

b) Etude de la coagulation.
- — Temps de coagulation en tubes, au bain-marie à 37° (méthode de Lee et White), étude de la rétraction du caillot, et de son évolution au cours du temps.
- — Temps de Howell.
- — Activité prothrombinique (méthode de Quick, et thromboplastine d'origine humaine).
- — Temps de thrombine. Etude de la correction du temps de thrombine par addition de plasma normal et de bleu de toluidine (antidote *in vitro* de l'héparine).
- — Dosage de la fibrinémie (méthode de Sassier et Leroux, prélèvement effectué sur inhibiteur de Kunitz).
- — Thrombodynamogramme sur plasma ou sur sang total, selon la méthode originale de Hartert.

c) Etude de la lyse spontanée.
- — Lyse du caillot sanguin au bain-marie à 37 degrés.
- — Lyse du caillot plasmatique.
- — Lyse au thrombodynamogramme.
- — Lyse des euglobulines (méthode de Von Kaulla).

d) Etude de l'activité lytique induite, ou potentielle (mise en évidence de la persistance d'un pouvoir thrombolytique après la disparition de la fibrinolyse périphérique).
- — Lyse du caillot plasmatique (0,25 ml de plasma du malade + 0,05 ml de plasma normal témoin + 0,30 ml de solution calcique), au bain-marie à 37 degrés (« caillot enrichi »).
- — Lyse au thrombodynamogramme, dans les mêmes conditions.
- — Lyse provoquée par le plasma et les englobulines sur des plateaux de fibrine bovine (fibrine Poviet), chauffés et non chauffés, d'après la méthode d'Astrup et Lassen.

e) Test à l'urokinase. 0,3 ml de plasma du malade, oxalaté ou citraté, additionnés de 0,1 ml d'une solution d'urokinase apportant 500 unités Plough par ml, sont coagulés par 0,1 ml de thrombase à 20 unités par ml. Après coagulation, on note le temps de lyse, et on le rapporte au temps de lyse d'un plasma témoin traité dans les mêmes conditions. Ce dernier est voisin de 10 minutes. Une augmentation du rapport est le signe de l'absence de plasminogène circulant.

f) Test à la streptokinase. 0,1 ml de plasma citraté sont coagulés par 0,1 ml de solution calcique contenant 125 unités Merck de streptokinase par ml. On note le temps de lyse après la coagulation du mélange.

g) Dosage du plasminogène, par la méthode à la caséine (résultats exprimés en unités Sherry), ou par la méthode de Niewiarowski, à l'aide de fibrinogène purifié.

La réalisation de ces bilans biologiques complets, et nombreux, puisqu'il en est fait au moins trois le premier jour, et au moins deux les jours suivants, implique la présence d'un laboratoire spécialisé dans les problèmes de la coagulation et de la lyse. En outre, ce laboratoire devra être disponible en permanence, puisque, en plus des bilans systématiques, il aura à faire en urgence, de jour comme de nuit, le test initial de résistance à la streptokinase, et le bilan avant traitement. Il pourra également être sollicité à toute heure de faire en urgence un bilan complet ou quelques examens isolés, en cas d'incident inquiétant.

La responsabilité du biologiste est grande, puisque c'est de lui seul que dépend souvent la décision de poursuivre ou d'abandonner le traitement. D'autre part, la complexité des techniques d'exécution des tests en question, exige de sa part un soin extrême à tous les stades de leur réalisation. Aussi, avons-nous toujours préféré lui laisser le soin d'effectuer lui-même les prélèvements, dans des tubes spéciaux et sur des anticoagulants ou des produits adaptés à chaque examen. Lorsqu'on connaît les conséquences que peuvent avoir sur les résultats des tests (surtout en matière de coagulation et de lyse), un volume de sang inexact, une mauvaise dissolution de l'anticoagulant, une manipulation trop brutale du sang, ou même simplement un prélèvement laborieux (celui-ci entraînant de la thromboplastine tissulaire, ou une amorce de coagulation par une issue du sang goutte à goutte, et non en jet continu et facile), on comprend aisément cette exigence du biologiste qui doit pouvoir affirmer la réalité d'un résultat qui peut paraître inattendu.

V. — OBSERVATIONS

Nous présentons ici les observations des 9 malades que nous avons eu à traiter au cours de l'année 1965. En plus de l'exposé clinique, nous présentons pour chaque cas un tableau qui comporte :

— un graphique des doses de streptokinase employées ;
— un graphique des doses d'héparine, et du rythme des injections ;
— une courbe de l'évolution du taux de fibrine ;
— une courbe de l'évolution du temps de thrombine. En trait gras, le temps de thrombine du début jusqu'à la fin du traitement, et en trait pointillé, le temps de thrombine corrigé par le bleu de toluidine, à partir du moment où le malade reçoit des injections d'héparine ;
— une courbe de l'évolution du temps de lyse du caillot. En trait gras, le temps de lyse du caillot plasmatique ou sanguin du malade seul, et en trait pointillé le temps de lyse du caillot formé d'un mélange de plasma du malade et de plasma témoin, dans des proportions définies page 60 (« caillot enrichi ») ;
— une courbe du pouls radial, et de la tension artérielle mesurée au bras ;
— un tableau montrant les résultats de la palpation des pouls respectivement : fémoral, poplité, tibial postérieur, et pédieux. Pour dresser ce tableau, nous avons adopté la notation suivante : le signe + indique que deux cliniciens au moins ont constaté la présence de battements artériels, le signe ± indique qu'il y a désaccord entre deux cliniciens, ou qu'ils émettent un doute sur l'existence de battements artériels, et le signe O indique qu'il n'a pas été perçu de battements artériels.

• OBS. N° 1 : *Monsieur Mid... Auguste,* soixante-cinq ans.

Sans antécédents notables.

Le 23 juin, au décours d'une intervention pour cataracte, il ressent une douleur thoracique accompagnée de collapsus et de troubles de ventilation assez importants pour nécessiter une trachéotomie. Plusieurs électro-cardiogrammes montrent l'existence d'une ischémie antérieure récente, et d'une nécrose postérieure.

Le 26 juin, trois jours plus tard, apparaît un syndrome ischémique subaigu du membre inférieur gauche. Transporté à Paris, il est examiné à 23 heures dans le service du Professeur Patel, où l'on constate l'absence de tout battement artériel au membre inférieur gauche, une diminution de la chaleur et de la sensibilité, et la persistance de mouvements actifs.

Tableau XXII

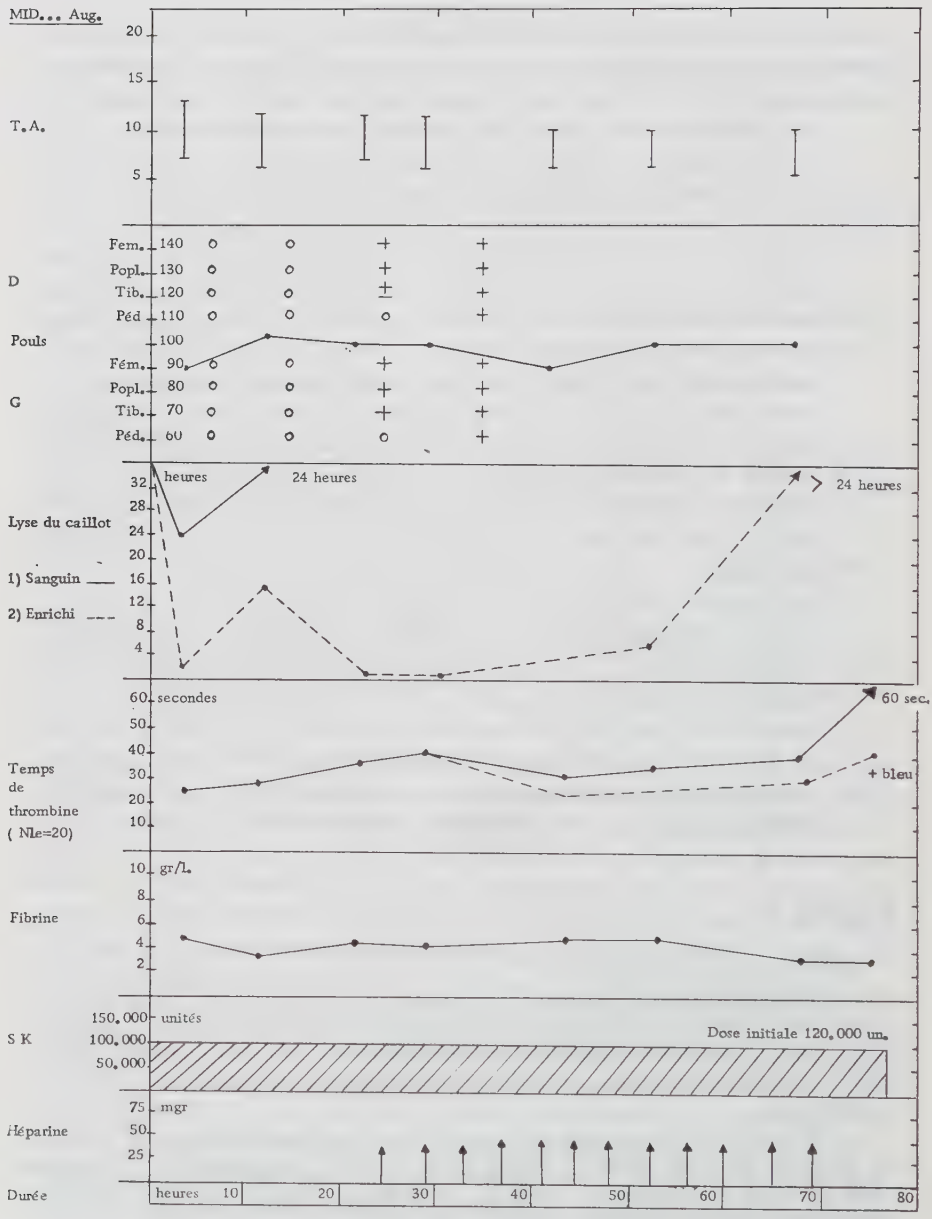
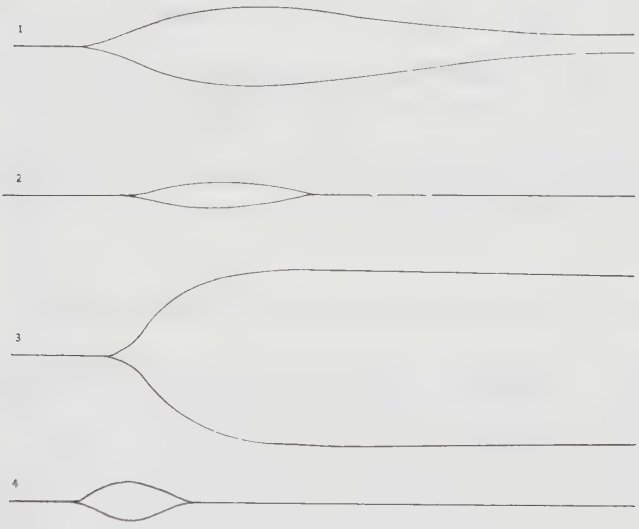


Tableau XXIII



1 et 2 à la 3e heure du traitement
1 : Plasma du malade ;
2 : Plasma enrichi.

3 et 4 à la 25e heure du traitement
3 : Plasma du malade ;
4 : Plasma enrichi.

L'intervention est refusée à ce malade porteur d'une thrombose iliaque que l'on interprète à ce moment comme survenue sur une artériopathie préexistante (ischémie progressive, absence de douleur brutale, caractères asymétriques des battements artériels aux membres supérieurs), et il est mis sous perfusion d'héparine et de novocaïne.

Le 27 juin, à 4 heures du matin (héparine en cours depuis 0 heure), ischémie brutale du membre inférieur droit, avec douleur violente et refroidissement rapide. La diurèse persiste. A ce moment, aucun battement artériel n'est perçu aux deux membres inférieurs, le refroidissement est symétrique jusqu'à mi-cuisses, la sensibilité est diminuée seulement, et surtout à gauche. Les réflexes sont normaux, les mouvements actifs possibles, et il n'existe pas d'altération des téguments ni des masses musculaires.

La décision est prise de traiter par la streptokinase, malgré les deux interventions récentes (cataracte et trachéotomie), mais après accord des ophtalmologistes.

La dose initiale est de 120.000 unités, puis il est perfusé 100.000 unités par heure. L'héparine est administrée dès la 25e heure.

L'amélioration se manifeste dès la 16e heure par le réchauffement des membres inférieurs. Les battements des artères fémorales et poplitées des deux côtés sont perçus à la 26e heure. Les battements de toutes les artères sont normalement perçus à la 38e heure.

Aucun incident ne s'est produit au cours du traitement.

L'évolution biologique a été sans surprise, et conforme aux prévisions.

— *Conclusion :* Thrombose du carrefour aortique en deux temps, récente (16 et 4 heures), n'atteignant pas les artères rénales, chez un artériel qui a fait un infarctus du myocarde, ce qui suggère à postériori une obstruction du carrefour par thrombose extensive sur embolie iliaque gauche.

• OBS. N° 2 : *Madame Foug... Andrée,* soixante-sept ans.

Antécédents : rhumatisme articulaire aigu, rétrécissement mitral bien toléré (en fibrillation auriculaire ancienne, non soumise aux anticoagulants). Pas d'artérite.

Le 21 mars, à 21 heures, elle ressent une douleur brutale et intense de tout le membre inférieur gauche, ayant débuté par la partie supérieure de la cuisse. Le membre est rapidement devenu froid et pâle. Quelques heures plus tard, elle est examinée dans le service du Professeur Cordier où l'on constate que le membre est totalement froid et douloureux, qu'il est cyanosé jusqu'à mi-cuisse, et que les mouvements actifs sont possibles sauf aux orteils. Aucun battement artériel n'est perçu. Le membre contro-latéral est normal.

L'état général est conservé, l'auscultation révèle un cœur en arythmie complète lente. Elle est traitée par perfusions d'héparine et papavérine.

Le 23 mars, elle arrive dans le service du Professeur Bousser, dans le même état, et il est décidé de la traiter par la streptokinase.

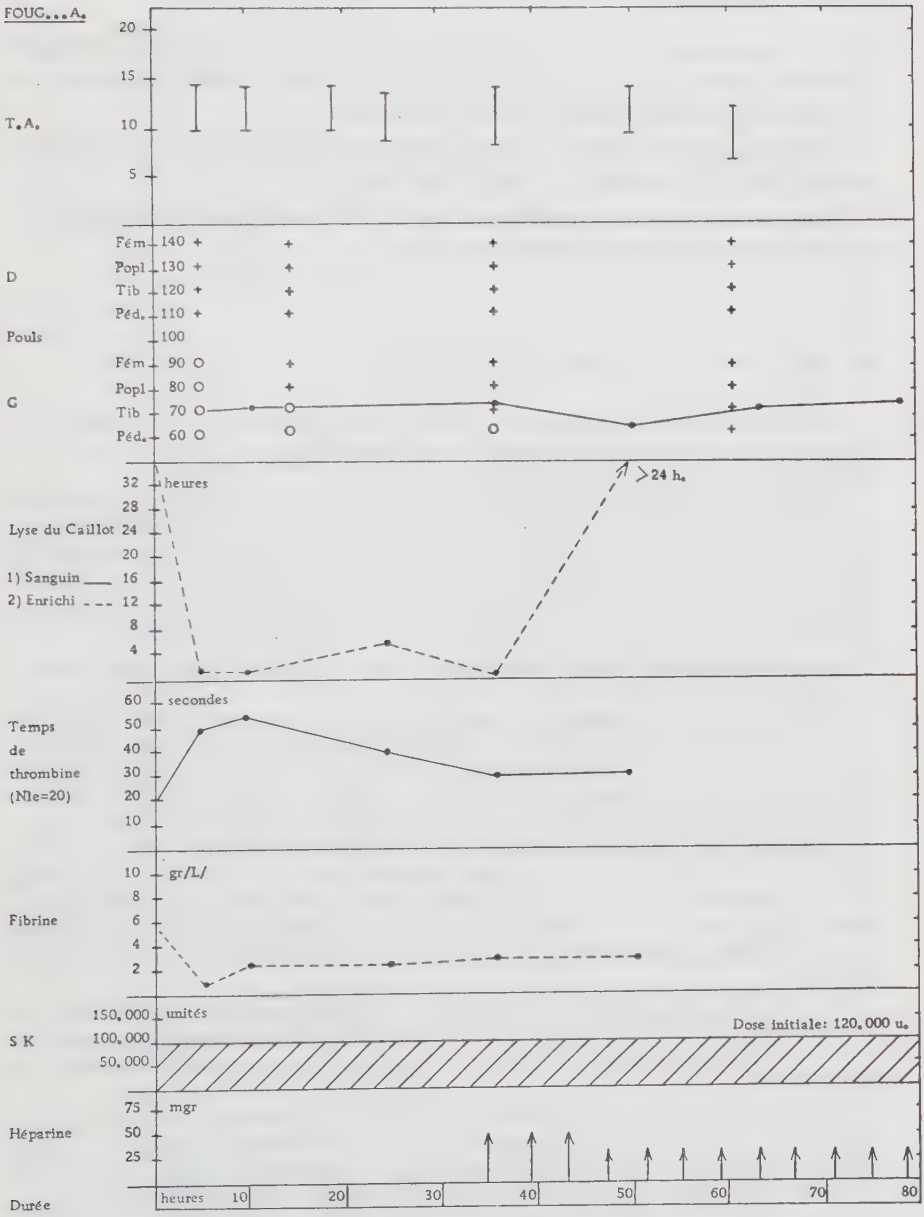
Dose initiale 120.000 unités, puis 100.000 unités par heure. Dose totale reçue : 8.120.000 unités.

A la 10e heure du traitement, les battements des artères fémorale et poplitée sont perçus, et les signes locaux s'amendent. A la 24e heure, réchauffement et rougeur atteignent les orteils. A la 35e heure, les battements de l'artère tibiale postérieure sont perçus, et il ne subsiste qu'une paralysie des orteils. A l'arrêt du traitement l'état est inchangé. Les injections d'héparine ont été commencées à la 35e heure.

Cette malade a présenté au cours du traitement deux petites rectorragies de sang rouge. Dans les suites, 48 heures après l'arrêt du traitement, elle a présenté un syndrome abdominal de perforation de viscère. Réanimée, et mise en aspiration continue en service de chirurgie, elle a fait un œdème aigu pulmonaire. A sa sortie de l'hôpital, la paralysie des orteils a régressé, mais il subsiste une certaine gène fonctionnelle.

Sur le plan biologique, cette malade a été très sensible à la streptokinase. On a constaté une chute rapide et massive du taux du fibrinogène de 5,40 g à 1 g, mais aussi sa remontée progressive à partir de la 10e heure sous streptokinase. L'activité lytique potentielle a été importante et bien maintenue au cours du traitement.

Tableau XXIV



Au sujet des incidents survenus au cours du traitement et après, sans vouloir nier le rôle possible de la streptokinase, il faut remarquer que nous ignorons si cette malade n'était pas porteuse d'une lésion préexistante, et qu'elle a également reçu des doses relativement importantes de corticoïdes.

— *Conclusion :* Ischémie aiguë du membre inférieur gauche, vraisemblablement due à une embolie, et traitée après un délai de 36 heures. Bonne indication du traitement.

Succès du traitement, qui n'a laissé pour séquelles qu'un déficit moteur peu important, et limité aux orteils.

Une artériographie pratiquée après le traitement a montré la perméabilité des gros troncs artériels.

• OBS. N° 3 : *Monsieur Jud... Joseph.*

Antécédents : Artérite ancienne et sévère, ayant nécessité successivement une sympathectomie lombaire, une greffe de la bifurcation aortique, et enfin une amputation du membre inférieur droit.

Le 19 mai, à son entrée dans le service, il présente une ischémie du membre inférieur gauche. Tous les pouls sont abolis (on ne sait pas s'ils battaient auparavant), le membre est froid dans son ensemble, le pied est blanc et marbré, les orteils sont cyanosés, et les quatrième et cinquième orteils portent une petite tache noire nécrotique. Les masses musculaires sont souples, la sensibilité est normale, les réflexes et la force musculaire également.

Dose initiale 125.000 unités, puis 100.000 unités par heure. Dose totale reçue : 7.125.000 unités, en 70 heures.

A la 24e heure du traitement, l'amélioration amorcée dès la 5e heure est nette : réchauffement jusqu'au tiers inférieur de la jambe, battements artériels perçus au niveau des artères fémorale et poplitée. A la 50e heure, le réchauffement atteint la cheville. A partir de ce moment, on note un arrêt de l'évolution favorable, et à la 70e heure le traitement est interrompu. Le malade accuse alors de violentes douleurs dans le membre inférieur gauche et le moignon à droite. Le pied gauche est toujours froid. Les injections d'héparine ont été commencées à la 30e heure. Deux jours après l'arrêt du traitement se produit une aggravation, le membre est froid et violacé, le pouls iliaque externe reste seul perçu. L'amputation est inévitable, et elle est réalisée quelques jours plus tard.

Sur le plan biologique, on a constaté une chute rapide et importante du taux du fibrinogène, qui s'est cependant maintenu constamment au-dessus de 2 g. On a constaté aussi une baisse de l'activité lytique potentielle à partir de la 30e heure.

Il ne s'est produit aucun incident au cours du traitement. L'héparine n'a été administrée, à partir de la 30e heure, qu'à des doses modestes pour des raisons de prudence peut-être excessive. Notons que le suintement minime du moignon à droite, qui existait depuis l'amputation (22 mars), n'a pas été influencé par le traitement. Un arrêt accidentel de la perfusion s'est produit de la 50e à la 53e heure.

Tableau XXV

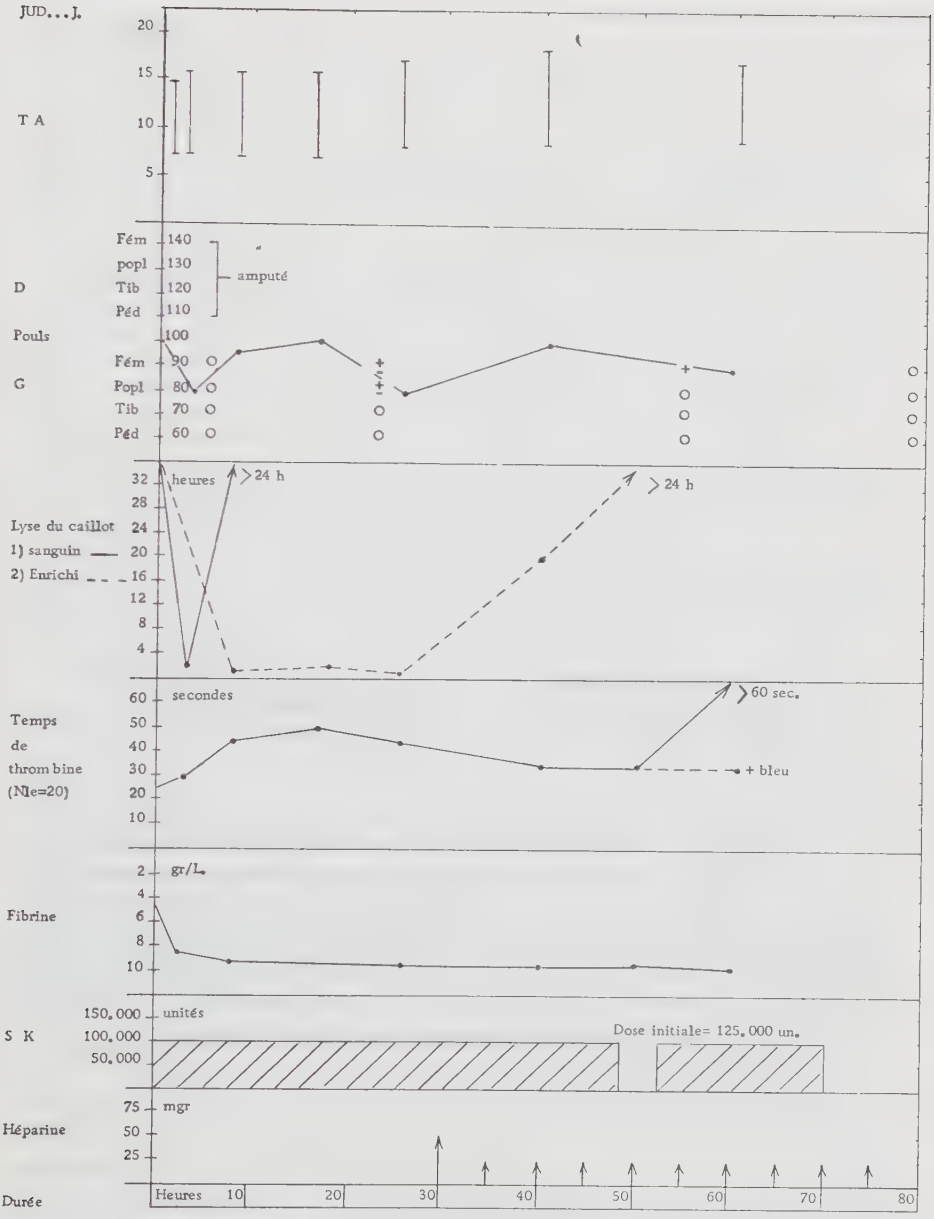
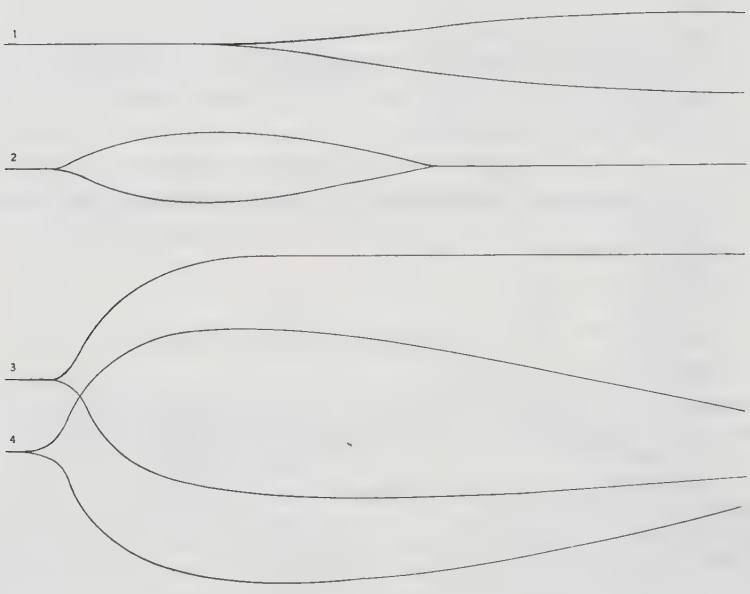

JUD...J.
T A
20
15
10
5
D
Fém
popl
Tib
Péd
amputé
Pouls
G
Fém
Popl
Tib
Péd
100
90
80
70
60
Lyse du caillot
1) sanguin
2) Enrichi
heures
> 24 h
> 24 h
32
28
24
20
16
12
8
4
Temps de thrombine (Nle=20)
secondes
> 60 sec.
+ bleu
60
50
40
30
20
10
Fibrine
gr/L.
2
4
6
8
10
S K
150.000
100.000
50.000
unités
Dose initiale= 125.000 un.
Héparine
75
50
25
mgr
Durée
Heures
10
20
30
40
50
60
70
80

Tableau XXVI



1 et 2 à la 6e heure du traitement
1 : Plasma du malade ;
2 : Plasma enrichi.

3 et 4 à la 58e heure du traitement
3 : Plasma du malade ;
4 : Plasma enrichi.

— *Conclusion :* Ischémie aiguë du membre inférieur gauche, par thrombose sur artérite ancienne. Sur ce malade au long passé artéritique, et dont le dernier accident remontait à 4 jours au moins, l'indication de traiter était très discutable. Nous avons constaté néanmoins un succès rapide, bien qu'il fût suivi d'une rechute. Cette rechute s'est produite alors qu'il était sous perfusion d'héparine, mais à des doses incapables d'induire une hypocoagulabilité.

• OBS. N° 4 : *Monsieur God... Laurent*, quarante-six ans.

Ce malade, sans antécédents notables, a présenté au mois de juin un accident ischémique du membre inférieur gauche, qui s'est manifesté par une douleur et une impotence du pied.

Hospitalisé durant vingt jours, et traité par les anticoagulants et les vasodilatateurs, il conserve depuis sa sortie de l'hôpital une claudication intermittente (100 pas). Le 7 septembre, il ressent une vive douleur du pied droit, apparue la nuit, et qui entraîne une impotence totale. Il reste chez lui quatre jours sans soins.

Il est hospitalisé le 11 septembre dans la soirée, dans le service du Professeur PATEL, où l'on note que seuls sont perçus les battements de l'artère fémorale gauche. De ce côté, le membre présente un aspect normal (le malade est Antillais), mais sa température paraît diminuée. A droite, le pied est le siège d'une douleur spontanée, exagérée par le moindre contact. La motricité volontaire est diminuée au pied seulement, la sensibilité depuis le tiers supérieur de la jambe. Aux deux membres les réflexes sont retrouvés et les masses musculaires paraissent normales.

Le même jour, à 21 heures, le traitement par la streptokinase est institué selon le protocole habituel. Dose initiale 300.000 unités, puis 100.000 unités par heure : Dose totale reçue : 7.300.000 unités en 70 heures.

A la 18e heure, les battements de l'artère fémorale droite sont perçus. On commence alors les injections d'héparine, la lyse dans le sang circulant ayant disparu depuis plusieurs heures. A partir de ce moment, on ne note pratiquement plus de progrès, à part une réapparition transitoire du pouls pédieux droit, à la fin du traitement.

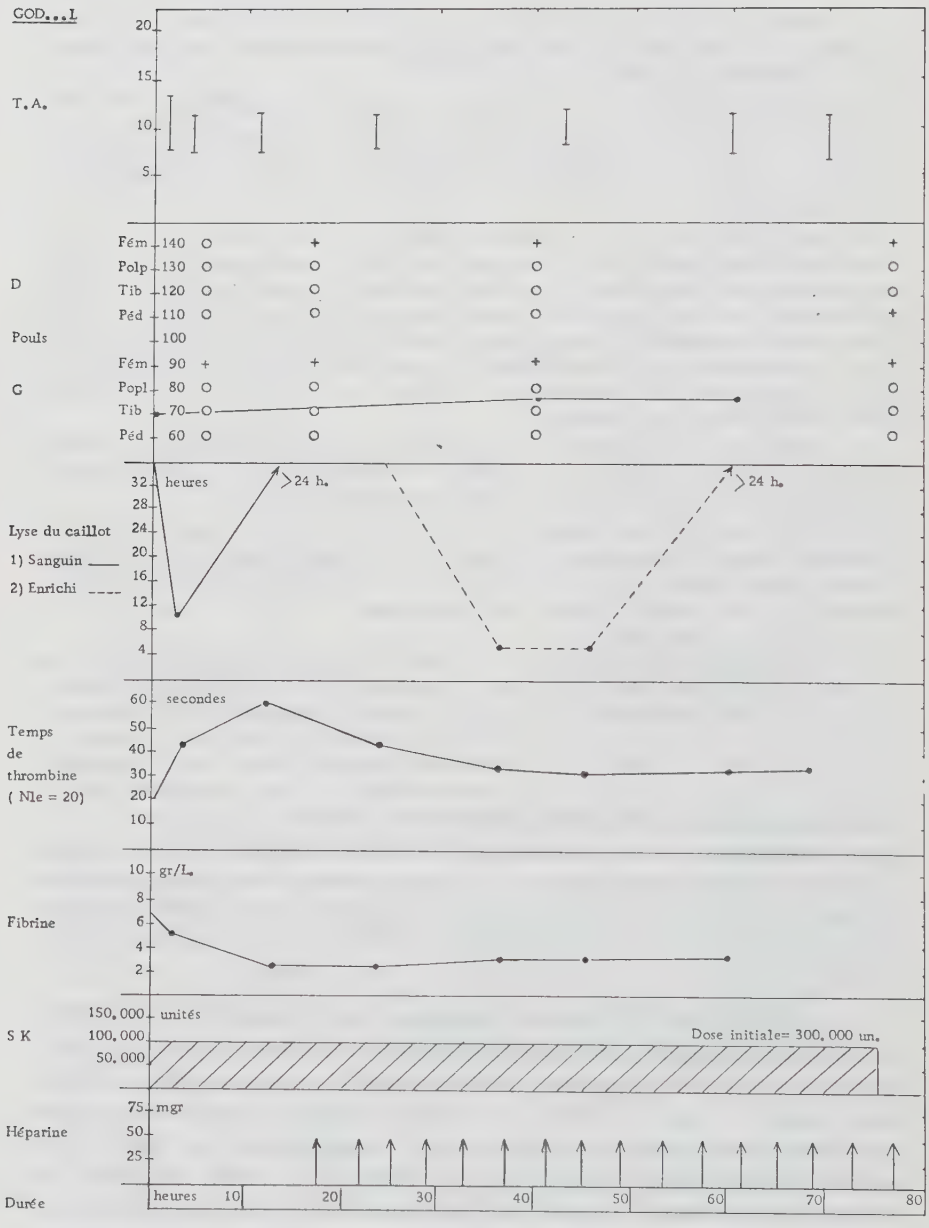
Le 18 septembre, sept jours après le début du traitement, une rechute se manifeste par des douleurs, des troubles trophiques et neuro-musculaires, surtout à droite, et une absence de battements artériels bilatérale. Le 23 septembre, il est fait un essai de désobstruction chirurgicale, mais on est contraint à l'amputation. Par la suite, l'état du membre inférieur gauche reste inquiétant, ce qui entraîne à pratiquer une sympathectomie et une angioplastie de la bifurcation aortique, suivies d'une amélioration évidente.

Le traitement a été bien supporté, et il n'y a eu à déplorer aucun incident.

Sur le plan biologique, l'activité lytique potentielle s'est manifestée tardivement et durant peu de temps, peut-être en raison d'une relative résistance à la streptokinase (dose initiale nécessaire : 300.000 unités). Le reste de l'évolution suit la règle.

— *Conclusion :* Ce malade constituait une indication très discutable du traitement, par ses antécédents d'artérite dont les manifestations s'étaient aggravées au cours des 15 jours précédant l'accident aigu, et par le délai de 4 jours écoulé entre l'obstruction artérielle et le début du traitement. Il a néanmoins été traité par la streptokinase, car nous hésitions beaucoup à laisser amputer un homme de quarante-six ans dont l'état immédiat n'était pas alarmant. Considérant qu'il y a eu une amélioration nette, bien que passagère,

Tableau XXVII



nous admettons avoir obtenu un succès partiel (l'examen anatomo-pathologique du membre amputé a montré l'existence de très importantes lésions d'artérite).

• OBS. N° 5 : *Madame Pet... Léoncie,* soixante-sept ans.

Antécédents : hypertension depuis plusieurs années (maxima à 20), hémiplégie droite deux ans auparavant, diabète inconnu de la malade et découvert lors de son hospitalisation (7 g par litre), claudication intermittente depuis deux mois.

Le 13 mars, elle est hospitalisée pour impotence fonctionnelle, douleur, et lividité du membre inférieur gauche, qui seraient apparus quinze jours auparavant. A l'entrée, on note un refroidissement de la jambe, une cyanose des orteils, une perte de la sensibilité à la face dorsale du pied, et l'absence de battements des artères poplitée, pédieuse et tibiale postérieure. Il est pratiqué une artériographie qui montre un arrêt pseudo-embolique au niveau de l'artère poplitée, et l'existence d'une suppléance sous-jacente.

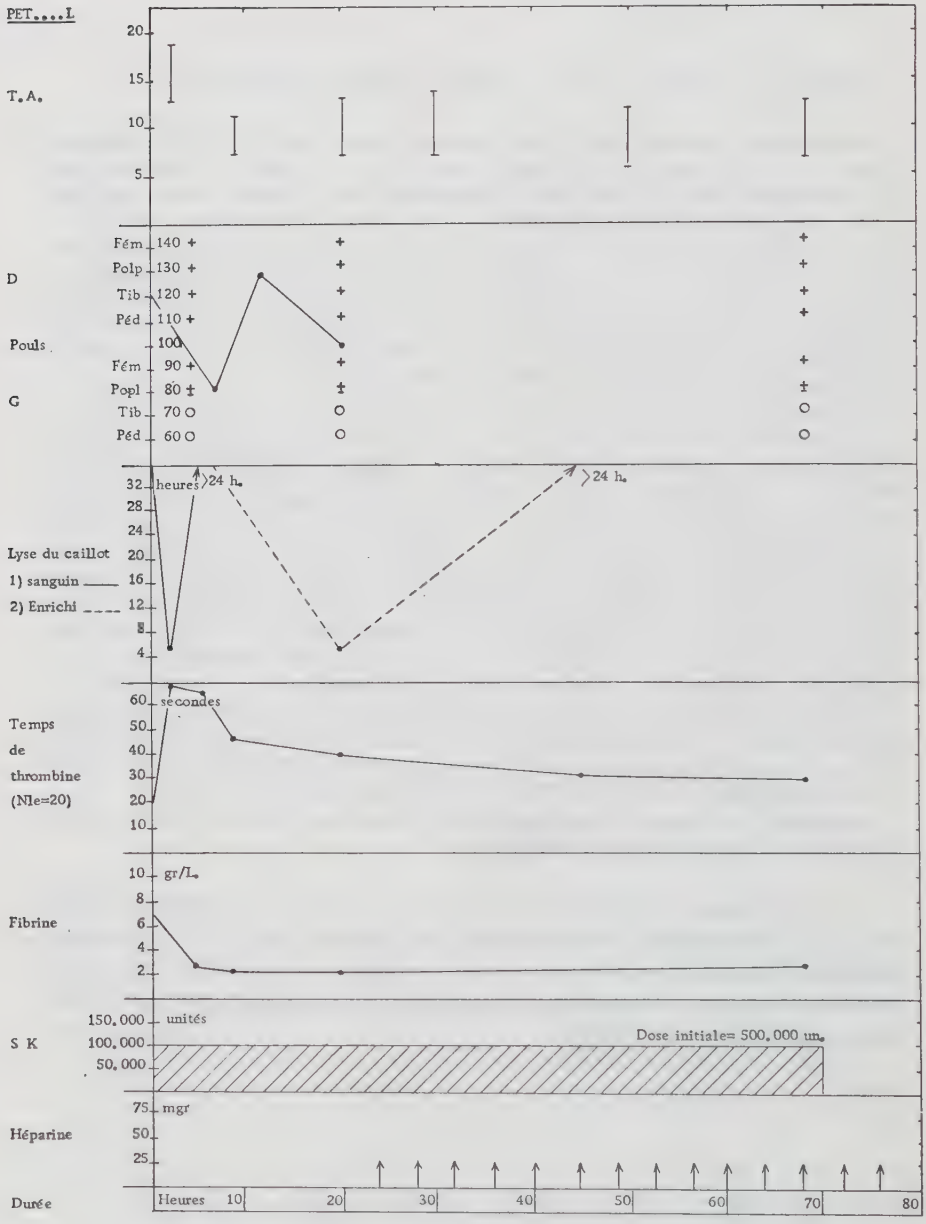
Le traitement est entrepris par voie intra-artérielle, au moyen du cathéter d'artériographie qui a été laissé en place. Dose initiale 500.000 unités, puis 100.000 unités par heure. A partir de la 35e heure, le traitement sera poursuivi par voie intraveineuse, la malade ayant arraché le cathéter. L'héparine est associée à la 24e heure. A la 30e heure le membre se réchauffe, mais les douleurs sont identiques, et la cyanose des orteils persiste. A la 60e heure, si la cyanose des orteils persiste toujours, par contre la jambe et le pied sont normalement chauds, normalement colorés, et les douleurs ont totalement disparu. La cyanose des orteils régresse lentement, et la malade n'en ressent pratiquement pas de gêne, en particulier elle marche presque normalement. Le 30 mars, elle subit une sympathectomie de L2 à L5, et une artériographie peropératoire montre une image sensiblement identique à celle qui existait avant le traitement.

Sur le plan biologique : la dose initiale nécessaire a été relativement élevée (500.000 unités). L'activité fibrinolytique circulante a été de très courte durée, et le taux du fibrinogène a chuté rapidement de 7 g à 2,20 g, chiffre auquel il s'est maintenu. Dans l'ensemble, évolution biologique habituelle.

Incidents : au début du traitement, un hématome inguinal s'est développé autour du point de ponction artérielle.

— *Conclusion :* L'indication de traiter était très discutable, compte tenu de l'ancienneté vraisemblable de l'obstruction. L'artériographie pratiquée avant et après traitement a démontré l'absence de reperméabilisation du tronc artériel principal. Le succès fonctionnel partiel reste cependant indéniable.

Tableau XXVIII



• OBS. N° 6 : *Monsieur Bau... Robert,* trente et un ans.

Antécédents : syndrome néphrotique depuis deux ans, ayant nécessité plusieurs cures de prednisone. Claudication intermittente depuis deux mois, discrète et non permanente.

Le 21 décembre, à 21 heures, quelques jours après la reprise d'une cure de prednisone et de sulfamides diurétiques, il ressent une vive douleur dans le mollet gauche. Il passe une nuit normale. Le lendemain, il ressent la même douleur, plus violente et qui augmente progressivement. Il est hospitalisé dans la soirée dans le service du Professeur Derot, où il lui est administré de l'héparine et de la novocaïne par voie intra-artérielle. Ce traitement n'entraîne aucune amélioration, et il est décidé de le traiter par la streptokinase. Le traitement est mis en route le 23 décembre, à 13 h 30. A ce moment, l'examen du malade montre : une douleur spontanée du pied gauche, un œdème modéré de la jambe (peut-être dû au syndrome néphrotique), un mollet non tendu mais augmenté de volume (+ 3 cm de périmètre), une chaleur diminuée au niveau des orteils mais augmentée à la jambe. Les trois premiers orteils sont livides, ainsi que la face plantaire de l'avant-pied. L'anesthésie est limitée au premier orteil. Les réflexes sont normaux. Au membre inférieur droit les battements artériels sont normalement perçus à tous les niveaux, et au membre inférieur gauche, seuls les battements de l'artère tibiale postérieure sont absents. Le diagnostic alors évoqué est celui de phlébite du mollet gauche, compliquée de participation artérielle.

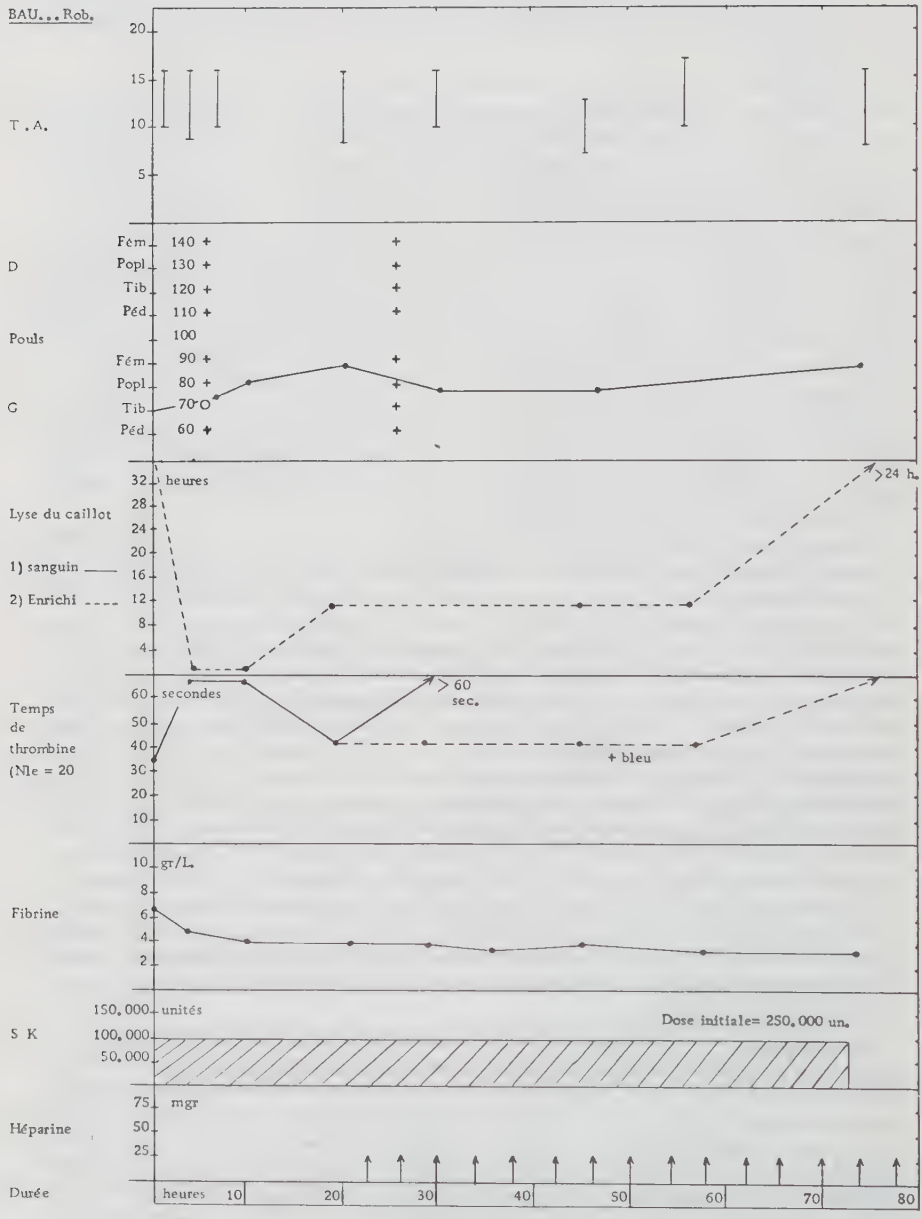
Dose initiale : 250.000 unités, puis 100.000 unités par heure par voie intra-veineuse. Dose totale administrée : 7.250.000 unités en 75 heures environ.

A la 10e heure, les douleurs spontanées ont diminué d'intensité. Il existe un volumineux hématome autour du point d'injection intra-artérielle de la veille. A la 23e heure, association de l'héparine à des doses de 25 mg toutes les quatre heures. La sensibilité, améliorée, n'est cependant pas tout à fait normale, et il subsiste en particulier une hypoesthésie de la face plantaire. Les orteils sont le siège d'une cyanose intense (partie externe des faces supérieure et inférieure du gros orteil, totalité du deuxième orteil et face inférieure du troisième). On perçoit nettement les battements de l'artère tibiale postérieure. A la 45e heure, les douleurs spontanées ont totalement disparu, et les douleurs provoquées par le toucher sont peu intenses. L'hématome inguinal est très volumineux. A la 75e heure, l'administration de streptokinase est interrompue, mais on continue les injections d'héparine et d'anti-sludge.

Le 29 décembre, trois jours après l'arrêt du traitement, l'examen montre : un mollet normal, un pied normal, mise à part l'existence de trois petites taches cyanotiques (sur les première et deuxième phalanges du deuxième orteil et la première phalange du troisième orteil). Le pied est le siège de fourmillements non douloureux.

Le 2 janvier, le malade qui est toujours sous héparine, mais à doses modérées en raison de l'existence du volumineux hématome inguinal, fait une ischémie des orteils du pied, mais cette fois à droite. Une exploration artériographique, puis chirurgicale montre que l'artère tibiale postérieure est de petit calibre, mais bat normalement. Par contre, la veine saphène interne est totalement oblitérée. Dans les jours qui suivent, installation d'une oligo-anurie avec insuffisance rénale progressive. Une ponction-biopsie rénale révèle l'existence de lésions des tubules, alors qu'une autre biopsie faite six mois auparavant avait déjà montré de grosses lésions destructrices, mais portant sur les glomérules

Tableau XXIX



(75 % de glomérules détruits). Il n'est pas possible d'établir une relation de cause à effet, mais il convient de noter la coïncidence entre le traitement et la découverte de la tubulopathie.

Sur le plan biologique : il n'a pas été mis en évidence de fibrinolyse circulante, même en début de traitement. Par contre l'activité lytique potentielle a été intense et prolongée. Le taux du fibrinogène s'est maintenu aux environs de 4 g par litre. Evolution biologique suivant la règle par ailleurs.

— *Conclusion :* Malgré le doute qui persiste sur la pathogénie de cette ischémie aiguë survenue chez un sujet jeune mais artéritique, nous avons considéré ce cas comme une indication valable du traitement. Celui-ci a entraîné une régression des signes d'ischémie, et la restauration du pouls tibial postérieur. Succès partiel.

• OBS. N° 7 : *Monsieur Lan... Pierre,* cinquante et un ans.

Antécédents : artérite, claudication intermittente avec douleur du membre inférieur gauche, depuis un an. Infarctus du myocarde quatre mois auparavant. Obèse. Ethylique.

Le 4 février, le malade ressent à quatre reprises une vive douleur précordiale, sans collapsus.

Le 7 février, brusque sensation de froid dans les deux pieds, qui remonte rapidement les membres inférieurs pour gagner les lombes. Cœur rapide, 160 pulsations à la minute, et en flutter 2/1.

Le 8 février, il est hospitalisé et l'examen pratiqué à son entrée montre : douleurs atroces, spontanées, ressenties dans la totalité des deux membres inférieurs et de la région lombaire. Les membres inférieurs sont totalement glacés jusqu'aux fesses. La peau est livide, les jambes et les faces internes des cuisses portent des plaques cyanotiques. La palpation des masses musculaires entraîne une sensation de crépitation neigeuse. La motricité est nulle, l'anesthésie, l'areflexie et l'absence de battements artériels sont totales.

On pense à ce moment que ce malade a fait une embolie du carrefour aortique, suivie d'une thrombose extensive qui atteint les artères rénales, car il est de plus anurique et son taux d'urée sanguine est de 0,80 g par litre.

Le traitement par la streptokinase est entrepris avec une dose initiale de 250.000 unités suivie par des perfusions intraveineuses amenant 100.000 unités par heure. Dans ce cas, le premier de notre série à avoir été traité, il n'a pas été associé d'héparine.

Aucune amélioration ne s'est manifestée. Les battements de l'artère fémorale droite auraient été faiblement perçus après quelques heures de traitement, mais les résultats de l'autopsie rendent le fait bien improbable. Vers la 10e heure le malade sombre dans une profonde torpeur et il a une respiration de Cheynes-Stokes. A la 14e heure, il a des hématémèses. A la 40e heure, il est toujours anurique, son taux d'urée est de 2,05 g par litre et il est en état d'acidose hyperchlorémique. A partir de ce moment sa tension artérielle baisse progressivement, et son état d'agitation va croissant. Le décès survient à la 52e heure.

L'autopsie réserve des surprises. En effet on trouve : deux énormes reins polykystiques (2 kg chacun), un piqueté hémorragique sur la muqueuse de l'œsophage et de l'estomac, des caillots artériels organisés, non adhérents dans les artères pulmonaires. Dans les poumons, on trouve des zones œdémateuses et des zones de condensation non systématisées. Dans le cœur, outre les séquelles de deux infarctus, on trouve un mural thrombus ancien, mais non fibreux et disloqué. Enfin, on trouve dans l'aorte abdominale un volumineux caillot qui n'atteint pas les artères rénales (celles-ci ne sont pas obstruées), et qui montre des signes certains de lyse. Les artères iliaques contiennent également chacune un caillot.

Sur le plan biologique : le taux du fibrinogène s'est constamment maintenu au-dessus de 1,45 g par litre. Il n'a pas été mis en évidence d'activité fibrinolytique périphérique. L'activité lytique potentielle s'est manifestée rapidement et de façon intense, sauf à la 8e heure du traitement, où elle n'a pas été retrouvée.

Aucun incident n'a été observé au cours du traitement.

— *Conclusion :* Si nous avons traité par la streptokinase ce malade en mauvais état général, et dont les lésions doublement graves par leur étendue et par leur intensité étaient manifestement irréversibles, c'est parce que nous avons estimé ne pas avoir le droit de lui refuser une chance d'amélioration. L'indication de traiter était très mauvaise, et nous avons enregistré un échec, bien qu'il y ait eu un début de lyse du caillot. Les découvertes d'autopsie expliquent bien l'issue, qui n'est pas imputable à l'action de la streptokinase.

• OBS. N° 8 : *Madame Col... Léoncie,* quatre-vingts ans.

Antécédents : insuffisance cardiaque, en arythmie complète (digitaline + anticoagulants), aurait eu une embolie pulmonaire.

Le 10 juillet, apparition de douleurs des membres inférieurs à type de crampes violentes. Ces douleurs sont continues.

Le 16 juillet, apparition d'un syndrome ischémique net, avec refroidissement et cyanose remontant 10 cm au-dessous du genou au membre inférieur droit.

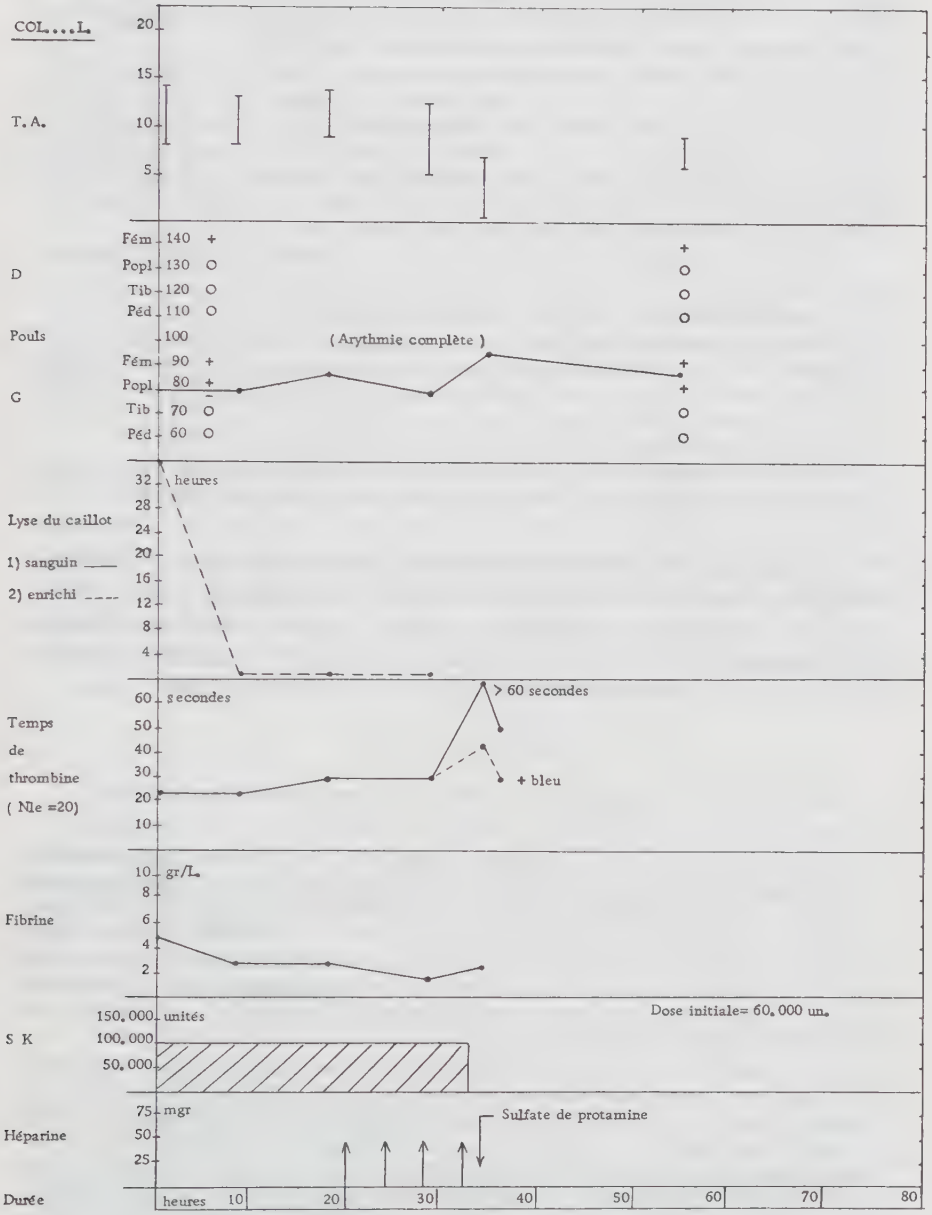
Le 17 juillet, à son entrée dans le service, on note, outre les signes précédents, une impotence fonctionnelle du pied droit, une hypoesthésie de toute la zone cyanosée, et une dureté non crépitante du mollet. Les battements des artères fémorales des deux côtés sont seuls perçus. De plus, aux membres supérieurs, le pouls radial gauche est absent.

Le traitement est mis en route à 17 heures, avec une dose initiale de 60.000 unités, et il est poursuivi à raison de 100.000 unités par heure.

A la 10e heure, les douleurs sont moins intenses, les pouls sont identiques, la chaleur locale est augmentée, et la zone cyanotique s'arrête au-dessous du genou.

A la 15e heure, la cyanose a encore régressé jusqu'à 5 cm au-dessous du genou, les douleurs ont également diminué, mais l'impotence fonctionnelle reste la même, et il n'est toujours pas perçu de battements artériels au-dessous des

Tableau XXX


COL...L.
T.A.
20
15
10
5
D
Pouls
G
Fém
Popl
Tib
Péd
140
130
120
110
100
90
80
70
60
(Arythmie complète)
Lyse du caillot
1) sanguin
2) enrichi
heures
32
28
24
20
16
12
8
4
Temps de thrombine (Nle =20)
secondes
60
50
40
30
20
10
> 60 secondes
+ bleu
Fibrine
gr/L.
10
8
6
4
2
S K
150. 000
100. 000
50. 000
unités
Dose initiale= 60. 000 un.
Héparine
mgr
75
50
25
Sulfate de protamine
Durée
heures
10
20
30
40
50
60
70
80

artères fémorales. L'héparine est associée à partir de la 20e heure à raison de 50 mg toutes les quatre heures.

La 33e heure marque le début d'une aggravation, par l'apparition d'ecchimoses spontanées, l'extension de la cyanose qui remonte jusqu'à 10 cm au-dessus du genou. Le membre est alors froid dans son ensemble, la sensibilité est nulle, et aucun pouls n'est perçu au-dessous de la fémorale.

Une heure plus tard, à la 34e heure, une chute de la tension artérielle (max. 7), l'installation d'un coma et d'une respiration de Cheynes-Stokes font penser à l'éventualité d'une hémorragie. En conséquence, il est décidé d'arrêter le traitement et d'injecter 50 mg de sulfate de protamine et 4 g d'acide epsilon-amino-caproïque. Sous l'influence de noradrénaline administrée en perfusion, la tension artérielle remonte lentement. A la 35e heure et à la 40e heure, deux transfusions isogroupes de 250 ml sont bien supportées.

Le 20 juillet, les deux membres inférieurs sont froids, et à droite la cyanose est intense.

Le membre inférieur droit est amputé le 29 juillet.

Incidents : l'origine du coma et de la chute tensionnelle n'a pas été retrouvée. On ne peut évidemment pas éliminer une possible intolérance à la streptokinase, ou aux doses administrées chez cette malade très sensible puisque la dose initiale nécessaire a été de 60.000 unités seulement, mais par ailleurs l'état cardiaque suffit à lui seul pour expliquer ces incidents.

Sur le plan biologique : il n'a pas été retrouvé de fibrinolyse périphérique, mais l'activité lytique potentielle a été rapide, et d'une rare intensité.

— *Conclusion :* Cette ischémie du membre inférieur droit est sans doute due à une thrombose extensive survenue sur une embolie, chez une cardiaque en arythmie complète, et dont les artères étaient pathologiques. L'indication de traiter était très discutable. Malgré une légère et éphémère amélioration, ce cas est un échec total.

• OBS. N° 9 : *Madame Beu... Marie-Louise,* quarante-sept ans.

Antécédents : rhumatisme articulaire aigu dans sa jeunesse. Rétrécissement mitral découvert à l'âge de quarante et un ans lors d'une appendicectomie (dans les suites de laquelle elle a fait une phlébite). A partir de cette date, apparition d'une dyspnée d'effort. Elle est mise au traitement par les anti-vitamines K de façon à maintenir le taux de prothrombine à 40 %. Depuis l'âge de quarante-quatre ans elle est en arythmie complète. Depuis l'âge de quarante-six ans, elle présente des œdèmes des membres inférieurs, et des douleurs de l'hypocondre droit à l'effort.

Le 20 juillet, elle fait une ischémie brutale des deux membres inférieurs. Le matin en faisant son marché, elle ressent une sensation douloureuse de lourdeur dans les jambes ; à peine rentrée chez elle, elle est obligée de s'aliter devant l'importance de la douleur et de l'impotence. Hospitalisée en début d'après-midi, on lui administre de l'héparine et du thromboclase. Au cours de son transport à l'hôpital de l'Hôtel-Dieu, elle fait un œdème aigu pulmonaire. A son arrivée dans le service on observe : refroidissement et cyanose de la totalité des deux membres inférieurs, impotence fonctionnelle totale, hypo-

esthésie totale jusqu'au pubis, contracture en extension des membres inférieurs où aucun pouls ni réflexes ne sont retrouvés. La tension artérielle est très basse (max. 8), l'auscultation révèle des râles des bases des poumons, et un cœur en arythmie complète et rapide (110 pulsations par minute). Ici encore nous n'avons pas voulu refuser une ultime chance d'amélioration à cette malade incapable de supporter une intervention chirurgicale, et le traitement par la streptokinase a été entrepris, sans illusions, après la disparition des signes d'œdème aigu du poumon.

Dose initiale 250.000 unités, puis 50.000 unités par heure.

Le traitement n'a duré que vingt heures, car on s'est rendu compte que de plus, elle était anurique (les sondages ne ramenaient que quelques millilitres de sang), et elle a été transférée dans le service du Professeur Derot pour dialyse péritonéale.

Le décès survient six heures après la première dialyse.

L'autopsie révèle la présence d'un caillot embolique de la bifurcation aortique, y adhérant, et remontant jusqu'à l'origine des artères rénales (l'une est complètement obstruée, l'autre partiellement seulement), et d'une thrombose extensive descendant sur les artères iliaques. On retrouve également un caillot adhérent dans l'oreillette gauche.

— *Conclusion :* Ce cas constitue une indication de désespoir, si l'on se base non sur le délai qui était bref puisque de l'ordre de quelques heures, mais sur l'état des membres laissant prévoir l'irréversibilité des lésions, et sur l'état cardiaque et rénal. Aucun incident imputable à la streptokinase n'a été observé. Nous avons enregistré un échec total.

VI. — RESULTATS

Nous avons traité 9 malades dont l'âge va de trente et un à quatre-vingts ans.

Dans 3 cas constituant de bonnes indications (*obs. n^os 1, 2, 6*), nous avons obtenu :

— 2 succès nets ;

— 1 succès partiel.

Dans 3 cas constituant des indications discutables (*obs. n^os 3, 4, 5*), nous avons obtenu :

— 1 succès fonctionnel ;

— 2 succès temporaires.

Dans 3 cas constituant des indications de désespoir (*obs. n^os 7, 8, 9*), nous avons enregistré :

— 3 échecs.

N°	NOM	AGE Sexe	DIAGNOSTIC	ANTECEDENTS	Age de l'obstruction vasculaire	STREPTOKINASE		HEPARINE		INDICATION	INCIDENTS	RESULTATS
						Durée	doses	Date	Doses			
1	MID...Auguste	65 ♂	Thrombose du carrefour aortique après embolie	Infarctus du myocarde Artérite probable	16 h et 4 h.	78 h.	Init. 120.000 hor. 100.000 Tot. 7.000.000	18ème h.	300 mg/J	Bonne		SUCCES
2	FOUG..Andrée	67 ♀	Embolie iliaque gauche	Rhumatisme articulaire aigu Rétrecissement mitral	36 h.	80 h.	Init. 120.000 hor. 100.000 tot. 8120.000	35ème h.	250 mg/J	Bonne	Rectorragies Pneumopéritoine	SUCCES
3	JUD...Joseph	60 ♂	Thrombose fémorale gauche	Artérite grave	4 jours	70 h.	Init. 125.000 hor. 100.000 tot. 7.000.000	30ème h.	125 mg/J	Discutable		SUCCES TEMPORAIRE
4	GOD...Laurent	46 ♂	Thrombose iliaque droite et fémorale gauche	Artérite	15 -4jours	70 h.	Init. 300.000 hor. 100.000 tot. 7.300.000	18ème h.	250 mg/J	Discutable		SUCCES TEMPORAIRE
5	PET...Léoncie	67 ♀	Thrombose poplitée gauche	Artérite Hypertension Diabète	15 jours	70 h.	Init. 500.000 hor. 100.000 tot. 7.500.000	24ème h.	150 mg/J	Discutable	Hématome inguinal (injection intra-artérielle)	SUCCES FONCTIONNEL
6	BAU...Robert	31 ♂	Thrombose veineuse avec participation artérielle	Syndrome néphrotique Artérite	36 h.	72 h.	Init. 250.000 hor. 100.000 tot. 7.500.000	23ème h.	150 mg/J	Bonne	Hématone inguinal (injection intra-artérielle)	SUCCES PARTIEL
7	LAN...Pierre	55 ♂	Embolie du carrefour aortique	Artérite. Infarctus du myocarde . Obésité Ethylisme	36 h.	52 h.	Init. 250.000 hor. 100.000 tot. 5.500.000			Mauvaise		ECHEC
8	COL...Léoncie	80 ♀	Thrombose iliaque droite droite après embolie	Insuffisance cardiaque Arythmie	5 - 1Jours	32 h.	Init. 60.000 hor. 100.000 tot. 3.000.000	20ème h.	300 mg/J	Mauvaise	Chute tensionnelle coma	ECHEC
9	BEU...M. Louise	47 ♀	Embolie du carrefour aortique	Rhumatisme articulaire. Rétrecissement mitral Tachyarythmie	12 h.	20 h.	Init. 250.000 hor. 50.000 tot. 1.200.000			Mauvaise		ECHEC

Au total :

— 3 succès ;
— 1 succès partiel ;
— 2 succès temporaires ;
— 3 échecs.

Nous tenons à rappeler que les qualifications de bonne, discutable ou mauvaise indication que nous avons employées ne constituent une classification que par rapport aux critères que nous avons exposés en même temps que notre protocole de traitement. Tous nos malades n'ont été traités qu'après qu'un chirurgien vasculaire spécialisé ait jugé qu'une intervention n'entraînerait pas d'amélioration.

Aussi peut-on dire que sur la base de critères plus généraux tous nos cas eussent été considérés comme de mauvais pronostic, ce qui donne toute leur valeur aux résultats obtenus.

DISCUSSION

I. — LES INDICATIONS

Nous n'avons eu l'occasion de traiter au cours de l'année 1965, que 9 cas d'ischémie aiguë des membres. Cette courte série ne permet pas de chiffrer les résultats en pourcentage.

Nous n'avons pas toujours respecté les critères exposés précédemment au sujet du choix qui doit être fait entre les malades pour espérer un succès. Nous n'avons pas voulu en effet refuser les indications de désespoir, chez des malades non justiciables de la chirurgie, et pour lesquels les chances de succès par le traitement à l'aide de l'héparine seule paraissaient extrêmement réduites. De plus, l'association précoce de l'héparine au cours du traitement par la streptokinase, conserve au malade le bénéfice de l'héparinisation, et ce fait nous interdit donc pratiquement de refuser aucun malade.

Nous avons été également limité par la forme de la collaboration médico-chirurgicale que nous avions choisie.

Les résultats connus de la chirurgie, et la proximité d'un chirurgien vasculaire spécialisé, nous ont fait choisir la solution chirurgicale pour des cas qui constituaient de bonnes indications du traitement médical par la streptokinase (thromboses proximales récentes). Nous pensons nous être privé ainsi d'un certain nombre de succès possibles.

II. — LA CONDUITE DU TRAITEMENT

Le test de résistance à la streptokinase permet de déterminer facilement et rapidement la dose optima nécessaire pour neutraliser les antistreptokinases circulantes. Bien que VERSTRAETE pense pouvoir s'en passer, et injecte d'emblée 1 million d'unités, il existe la possibilité d'un surdosage chez des sujets très sensibles, et la réalisation de ce test étant particulièrement facile, il a été fait dans tous les cas que nous présentons.

Il est probable qu'ultérieurement, au cours du traitement, des antistreptokinases se reforment. Il est logique de penser qu'à une dose initiale nécessaire importante, témoin d'un taux élevé d'antistreptokinases, devrait correspondre une dose horaire également élevée, pour tenir compte de cette résistance relative au traitement. La plupart des auteurs admettent que la production des antistreptokinase n'est pas assez importante pour diminuer de façon efficace l'activité de la streptokinase administrée à raison de 100.000 unités par heure. Mais le fait n'a pas été prouvé formellement.

Dans notre série de 9 cas, nous avons été frappé par le fait que 2 succès nets ont été obtenus par l'administration de cette dose de 100.000 unités par heure, chez des malades très sensibles puisque ayant nécessité une dose initiale de 120.000 unités seulement. Il est vrai que ces 2 cas étaient de surcroît de bonnes indications (*obs. nos 1 et 2*). Cette constatation nous semble poser le problème de l'adaptation de la dose horaire à la sensibilité du sujet traité. Nous admettons, et nous avons d'ailleurs constaté nous-même que 100.000 unités par heure suffisent à épuiser la totalité du plasminogène circulant, mais il reste à déterminer si des doses plus importantes n'entraîneraient pas des succès plus nombreux.

Durant tous les traitements que nous avons appliqués, aucun incident ne peut être mis sur le compte de l'association de l'héparine à la streptokinase. En effet, l'héparine n'est administrée que lorsque tout risque hémorragique dû à la streptokinase paraît écarté. La décision n'a jamais été prise que sous de solides garanties biologiques, en particulier après que l'on eût vérifié la disparition de l'activité fibrinolytique circulante liée à l'épuisement du plasminogène et la réparation partielle au moins de l'hypofibrinémie. A ce stade du traitement le danger hémorragique lié à la streptokinase a pratiquement disparu. Dans ces conditions, l'association d'héparine à la streptokinase ne constitue par un risque supplémentaire, puisque ces deux causes de saignement possibles, de mécanismes différents d'ailleurs, sont appliqués à des phases successives du traitement. Les deux actions étant ainsi distinguées dans le temps, tout incident ne pourra avoir qu'une cause, et sera aussi facile à réparer dans un cas comme dans l'autre.

Dans cette série qui comporte un certain nombre de rechutes, nous pensons à postériori avoir été timoré dans l'évaluation des doses d'héparine administrées durant le traitement et surtout après celui-ci. On pourra sans doute nous reprocher de ne pas avoir utilisé des doses plus importantes, de l'ordre de 500 mg par jour, préconisées par de nombreux chirurgiens vasculaires qui utilisent l'héparine isolé-

ment. En dehors de notre série de 9 malades, nous avons eu récemment à connaître d'un cas de thrombose aiguë iliaque gauche, chez un malade de soixante-dix-huit ans, avec un état local d'une sévérité telle que le traitement était d'emblée voue à l'échec. Il a néanmoins été traité par la streptokinase.

Après 15 heures de traitement, le bilan biologique montrait l'absence de fibrinolyse périphérique et l'épuisement du plasminogène, ainsi qu'une isocoagulabilité. Toutes les conditions théoriques étaient donc réunies pour autoriser l'administration d'héparine, ce qui n'a pas été fait en raison de l'existence d'une hémiplégie régressive dans les antécédents du malade. La thrombose s'est étendue de l'autre côté, et la poursuite du traitement n'a entraîné aucune amélioration, ce qui a confirmé pour la première fois en clinique deux notions que le laboratoire laissait prévoir :

1) La possibilité de l'apparition d'une nouvelle thrombose au cours même du traitement thrombolytique ;
2) Sa résistance à la streptokinase, puisque le thrombus est alors dépourvu de plasminogène.

Ce fait clinique plaide en faveur du bien-fondé de notre conviction initiale sur la nécessité de cette association.

III. — LES CRITERES DE GUERISON

Nous passerons, comme nous l'avons fait dans les tableaux illustrant nos observations, sur les signes cliniques tels que le refroidissement, la cyanose, le niveau des troubles sensitifs, qui sont mineurs, ou non scientifiquement mesurables.

L'artériographie est le seul examen complémentaire qui permette d'affirmer sans contestation possible l'obstruction et sa localisation d'abord, et la désobstruction ensuite.

La désobstruction, pour intéressante que soit sa constatation objective, ne signifie pas forcément guérison, mais surtout il existe de nombreuses guérisons, avec persistance de l'obstruction à l'artériographie. C'est ce qui ressort d'un travail de Cormier, qui n'a jamais constaté de désobstruction objectivée par l'artériographie, malgré de nombreuses guérisons chez des malades soumis à un traitement par l'héparine. Nous avons nous-même observé deux guérisons par le traitement thrombolytique, avec persistance de l'obstruction à l'artériographie dans un cas (*obs. n° 5*).

En ce qui concerne l'artériographie, on pourra également nous accuser d'avoir été timoré, mais nous avons toujours hésité à faire courir un risque à nos malades, et nous savons qu'outre la fréquence des accidents locaux (2 sur 3 dans notre série, *obs. n*^{os} *2, 5 et 6*), il a été publié des accidents rénaux, cérébraux et spinaux, liés à l'artériographie, même sans ennuis locaux.

La pléthysmographie pourrait être un examen complémentaire valable si l'augmentation du flux sanguin mesurée par ce moyen était uniquement liée à la reperméabilisation d'un tronc artériel précédemment obstrué. Malheureusement, SALMON, qui utilise cette technique couramment, a lui-même publié un effet secondaire de la streptokinase, inconnu jusqu'alors, et qui consiste en la libération de substances vaso-dilatatrices du type des bradykinines. C'est peut-être à ces substances et à leur activité, et à travers elles à la streptokinase que l'on doit les guérisons fonctionnelles, sans désobstruction anatomique. La pléthysmographie est sans danger, et contrairement à l'artériographie, elle est répétitive, mais son intérêt est limité.

En conclusion, nous attachons une plus grande valeur à la palpation des battements artériels. Celle-ci n'est pas toujours facile, et elle n'est pas non plus à l'abri de tout reproche. Nous avons exigé, pour affirmer l'existence de battements artériels, l'accord de deux cliniciens au moins.

Dans les cas d'embolie, nous considérons la présence d'un pouls, précédemment absent, comme une preuve formelle et suffisante de désobstruction.

Aussi c'est sur un ensemble clinique que l'on doit, à notre avis, juger des résultats d'un tel traitement, car aucun examen complémentaire, pris isolément, n'a de valeur absolue.

Pour le reste, nous ne reviendrons pas sur le contrôle clinique de ce traitement, qui consiste à surveiller les progrès locaux et à dépister aussitôt que possible la survenue d'un accident d'intolérance ou plus spécialement hémorragique.

IV. — LA SURVEILLANCE BIOLOGIQUE

Le problème de la prévention des accidents hémorragiques nous semble réglé par la surveillance telle que nous l'avons exercée au moyen de la mesure du taux du fibrinogène, du temps de thrombine, du temps de coagulation en tubes et de l'examen macroscopique ou mieux thrombodynamographique de l'aspect du caillot.

La mise en évidence de l'épuisement du plasminogène circulant nécessite un dosage long et délicat. Nous avons remplacé ce dosage par le test à l'urokinase qui est certes bien moins précis, mais qui permet une évaluation semi-quantitative du taux du plasminogène chez ces malades. Nous avons d'ailleurs utilisé ce test uniquement pour vérifier l'épuisement du plasminogène, et ainsi compris, il nous a donné entière satisfaction.

A côté de la méthode d'Astrup des plateaux de fibrine, aux résultats trop tardifs pour le clinicien, nous avons pris comme critère grossier de l'activité de la streptokinase, la mise en évidence de l'activité lytique potentielle, au moyen de la mesure du temps de lyse d'un caillot enrichi (cf. page 59). Mais ce test n'est pas fidèle car il exige l'addition d'un plasma témoin, source de variations, en particulier en ce qui concerne l'apport d'antistreptokinases. Certaines irrégularités dans les courbes représentatives de la lyse potentielle chez nos malades sont sans doute dues aux différences existant entre les plasma témoins employés. Nous avons pensé améliorer ce test en utilisant, pour enrichir le caillot, le propre plasma du malade prélevé avant tout traitement, et conservé au congélateur à — 20 °C. Quoi qu'il en soit, il ne s'agit pas là d'un test de thrombolyse, mais d'une évaluation de la concentration en streptokinase du plasma du malade durant le traitement. Il sera sans doute possible dans l'avenir de perfectionner ce test pour obtenir une appréciation chiffrée et comparable chez différents malades.

Il reste à trouver un test simple, rapide et fidèle, qui permette d'affirmer l'existence d'une activité thrombolytique, et d'en mesurer l'intensité.

La surveillance telle que nous l'avons exercée, a montré que l'évolution biologique de ces malades est conforme aux prévisions, et en pratique sans surprise, de sorte que les contrôles biologiques peuvent être réduits en fréquence et simplifiés presque autant que pour un traitement par l'héparine. Il suffit du taux de fibrine, du temps de coagulation, de l'examen de l'aspect du caillot, du temps de thrombine ou du temps de Quick qui lui est parallèle.

Le test à l'urokinase devient superflu, puisque le plasminogène est toujours épuisé après quelques heures de traitement aux doses employées.

V. — LES INCIDENTS - LES ACCIDENTS

Dans notre série de malades nous ne pouvons attribuer aucun accident à la seule action de la streptokinase. Les élévations thermiques ont été inconstantes et modérées, et donc non significatives.

Nous n'avons pas observé d'accidents hémorragiques importants (ceux-ci se sont limités à des ecchymoses surtout aux points de ponction veineuse). Les hématomes inguinaux constatés deux fois ont probablement été favorisés par le traumatisme local (ponction artérielle), et ne se sont manifestés tardivement sur le plan clinique qu'après plusieurs heures d'héparinisation.

Nous avons eu à déplorer un collapsus qui a régressé complètement sous traitement vaso-presseur (*obs. n° 8*), à la 35e heure du traitement qui a été interrompu à ce moment. Il est possible que cet accident soit à rapprocher des phénomènes décrits au cours des protéolyses. En effet cette malade était particulièrement sensible à la streptokinase, l'activité lytique potentielle était intense, et le taux du fibrinogène effondré. Par ailleurs, il s'agissait d'une malade de quatre-vingts ans, dont l'état cardiaque suffisait déjà à expliquer cet accident.

Nous avons observé un syndrome de perforation de viscère avec pneumopéritoine, apparu 48 heures après l'arrêt du traitement, chez une femme, qui durant celui-ci, avait présenté deux petites rectorragies de sang rouge. Nous ignorons si elle était porteuse d'une lésion préexistante, et elle a reçu, outre la streptokinase, 400 mg d'hémisuccinate d'hydrocortisone au total.

Enfin, l'*observation n° 6* pose un problème délicat. Ce sujet jeune porteur d'un syndrome néphrotique (6 mois avant l'accident thromboembolique une ponction-biopsie rénale avait montré de grosses lésions destructrices portant sur les glomérules), a présenté 10 jours après l'arrêt du traitement, et quelques jours après une intervention exploratrice succédant à une artériographie, une oligo-anurie qu'une nouvelle ponction-biopsie du rein attribue cette fois à une tubulopathie aiguë. Il est bien difficile de déterminer ce qui revient à la streptokinase, à l'injection d'iode, et à l'état rénal antérieur.

CONCLUSIONS

Le traitement des accidents ischémiques aigus des membres est fondamentalement un traitement médical. Il fait appel aux anticoagulants et aux vaso-dilatateurs. Si des guérisons ont été obtenues par ces thérapeutiques, ce n'est pas par désobstruction. Les anticoagulants sont capables d'empêcher l'extension d'une thrombose, mais ils n'ont jamais lysé un thrombus constitué. Les cas de guérison totale après application de ces traitements font se poser beaucoup de questions sur le rôle de la vaso-motricité et de la circulation de suppléance.

Certains cas, embolies ou thromboses proximales sur artères saines, peuvent relever de la chirurgie. Le traitement chirurgical a ses pourcentages de réussites et d'échecs bien connue. A son propos aussi, bien des points restent obscurs, ne serait-ce que celui des désobstructions techniquement parfaites, et cependant non suivies de reperméabilisation.

Les thrombolytiques ont créé une nouvelle possibilité thérapeutique qui en est encore à ses débuts, mais qui seule se montre aussi rationnelle que la chirurgie. Ses indications sont plus vastes, et de ses progrès inévitables, on est en droit d'espérer une efficacité plus grande que celle obtenue jusqu'alors.

Nous nous sommes intéressé à la streptokinase dont les effets thrombolytiques ont été démontrés par de nombreux chercheurs, *in vitro* et chez l'animal. Son utilisation en thérapeutique humaine est maintenant possible grâce à des préparations d'une grande pureté et exemptes d'effets secondaires importants.

Deux méthodes de traitement s'opposaient jusqu'ici :

— la première consistait à employer des doses faibles adaptées de façon à maintenir la permanence d'un état fibrinolytique, sous une surveillance constante pour éviter qu'il ne dépasse une intensité par trop dangereuse ;

— la seconde recourait à l'utilisation de doses fortes qui épuisent rapidement le plasminogène, et donc réduisent dans le temps la phase de fibrinolyse généralisée, tout en poursuivant leur action sélective sur la thrombose, et sur elle seule.

A la suite des travaux de l'école de l'hôpital Broussais dirigée par G. Marchal, P. Soulié, G. Bilski-Pasquier et Coll. (*), portant sur 32 malades, nous avons été amené à traiter, suivant le protocole progressivement mis au point, 9 autres malades dans le service de M. le Professeur J. Bousser. Ce protocole a pour originalité l'association de l'héparine à la streptokinase après un temps déterminé par la biologie.

Cette troisième attitude thérapeutique ne paraît pas comporter plus de risques que les méthodes antérieures. L'association d'héparine n'intervient que lorsque la fibrinolyse a disparu dans le sang circulant, disparition vérifiée par de sévères contrôles biologiques. Dans la courte série des 9 cas exposés, nous avons pu affirmer aussi bien sur des arguments cliniques que biologiques, le bien-fondé de cette attitude.

Les risques hémorragiques susceptibles d'être engendrés par la streptokinase et par l'héparine procèdent de mécanismes différents et ne se potentialisent donc pas. En outre, ils sont consécutifs, et si un accident survient, on sait à quelle cause l'attribuer suivant la phase de traitement dans laquelle on se trouve. On peut ainsi agir spécifiquement, soit par les inhibiteurs de la fibrinolyse, soit par les antihéparines.

Nous admettons avoir pris plus de risques que par l'emploi de l'héparine seule, mais ils nous semblent largement compensés par la chance supplémentaire que nous donnons à nos malades, par la tentative de lyse du caillot dont l'héparine est incapable. Une chance supplémentaire a encore été donnée à nos malades par le fait que nous n'avons jamais décidé de traiter que les cas refusés par un spécialiste de chirurgie vasculaire. Enfin, nous avons pris toutes les précautions possibles sur les plans de la surveillance clinique et biologique.

Le produit est-il réellement efficace ? On peut répondre par l'affirmative *in vitro* et chez l'animal. Chez l'homme, plusieurs auteurs ont apporté des preuves indiscutables de son activité thrombolytique. Dans notre série de 9 malades, les résultats favorables dans 6 cas (3 succès, 1 succès partiel et 2 succès temporaires) nous paraissent bien liés à l'activité de la streptokinase.

Si les résultats obtenus par l'emploi de la streptokinase peuvent paraître irréguliers, il ne faut pas oublier le nombre de facteurs qui peuvent jouer un rôle dans un syndrome ischémique, et qui ne sont pas scientifiquement mesurables. L'âge du thrombus, sa forme,

(*) G. Marchal, P. Soulié, G. Bilski-Pasquier, M. Abastado, G. Goglin, R.-J. Prost et M. Samama.

ses dimensions, l'état artériel et l'hémodynamique locale, sont autant de facteurs qui influent dans des proportions variables tant sur la gravité de l'ischémie que sur les possibilités d'action de la substance thrombolytique.

Il n'est donc peut-être pas illusoire de croire à l'activité régulière de la streptokinase, plus ou moins limitée par de tels facteurs dans chaque cas particulier.

Tel qu'il a été conçu et appliqué, ce traitement nous semble être celui qui, actuellement, dans le cadre de la thérapeutique thrombolytique, donne à un malade le maximum de chances de guérison.

Vu, le Doyen :
BROUET

Vu, le Président de Thèse :
BOUSSER

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

Abastado (M.). — Thérapeutique thrombolytique. Essais cliniques de traitement par la streptokinase purifiée. (*Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1964, 115, II, 941-957.)

Akoun (G.). — Concept actuel de la pathogénie et de la physiopathologie de la maladie thrombo-embolique. (*Ann. Anest. Franç.*, 1964, V, 27-64.)

Alexander (B.), Pechet (L.) and Kliman (A.). — Protéolysis, fibrinolysis and coagulation. (*Circul.*, 1962, 26, 596-611.)

Alkjaersig (N.). — Laboratory control of the thrombolytic state (proc. conf. on thrombolytic agents). (Roberts and Gerartz, edit., Chicago, U.S.A., 1 vol., 1960.)

Alkjaersig (N.), Fletcher (A.) and Sherry (S.). — The mecanism of clot dissolution by plasmin (*J. of Clin. Invest.*, 1959, 38, 1086-1095.)

Ambrus (J.L.). — Fibrinolytic agents in the therapy of thrombo-embolic disorders (proc. conf. on thrombolytic agents). Roberts and Gerartz, édit., Chicago, U.S.A., 1 vol. 1960.

Ambrus (J.L.), Ambrus (C.M., Sokal (J.L.) and Markus (G.). — Clinical pharmacology of various types of fibrinolytic enzymes preparations. (*Am. J. Card.*, 1960, 6, 462-475.)

Ambrus (C.M.) and Markus (G.). — Plasmin antiplasmin complex as a reservoir of fibrinolytic enzyme. (*Am. J. Physiol.*, 1960, 199, 491-494.)

Amery (A.), Vermylen (J.) and Verstraete (M.). — I. Feasibility of adequate thrombolytic therapy with streptokinase in peripheral arterial occlusions. II. Changes in peripheral blood and thrombolysis *in vivo*. (*Brit. Med. J.*, 1963, I, 5344, 1505-1508.)

Anlyan (W.), Deaton (H.) and Silver (D.). — Experiences with fibrinolysin in peripheral occlusive disease. (*Am. J. Card.*, 1960, 6, 507-512.)

Astrupt (T.). and Mulleretz (S.). — The fibrin plate method for estimating fibrinolytic activity. (*Arch. Bioch. Biophys.*, 1952, 40, 346.)

Bang (N.U.), Fletcher (A.P.), Alkjaersig (N.) and Sherry (S.). — Pathogenesis Pathogenesis of the colgulation deffect developing during pathological plasma proteolytic (fibrinolytic) state. (*J. of Clin. Invest.*, 1962, 41, 4, 935-948.)

Blix (S.). — The effectiveness of activators in clot lysis, with special reference to fibrinolytic therapy. (*Acta Med. Scand.*, 1962, 172, supp. 386, 1-24.)

Blix (S.). — Antibodies after streptokinase treatment and their importance for repeated fibrinolytic therapy. (*Acta Med. Scand.*, 1961, 170, 2, 201-209.)

Boyles (P.W.), Meyer (W.H.), Graff (J.), Ashley (C.C.) and Rippic (R.). — Comparative effectiveness of intraveinous and intra-arterial fibrinolytic therapy. (*Am. J. Card.*, 1960, 6, 439-446.)

Brinkhous (K.M.) and Roberts (M.L.). — Thrombolysis and thrombolytic agents. A brief review. (*J.A.M.A.*, 1961, 175, 4, 284-289.)

Christensen (L.R.) and McLeod (C.M.). — A proteolytic enzym of serum : characterization, activation, reaction with inhibitors. (*J. Gen. Phys.*, 1945, 28, 559.)

Cliffton (E.E.). — Fibrinolysin as an agent for treatment of thrombo-embolic accidents. (*J.A.M.A.*, 1961, 175, 302-306.)

Cliffton (E.E.). — Review of clinical experience with clot-lysing agents. ıAm. *J. Card.*, 1960, 6, 476-496.)

Cliffton (E.E.) and Clarke (R.L.). — The use of fibrinolytic agents in the treatment of arterial occlusions. (*Am. J. Surg.*, 1962, 103, 173-179.)

Coblentz (B.), Lenègre (J.) et Rodokanakis (C.). — Les occlusions artérielles aiguës des membres à évolution régressive. (*Bull. Soc. Med. Hôp. Paris*, 1962, 113, 1019-1029.)

Cotton (L.T.), Flute (P.T.) and Tsapogas (M.J.C.). — Popliteal artery thrombosis treated with streptokinase. (*Lancet*, 1962, 2, 7265, 1081-1083.)

Cotton (L.T.) and Flute (P.T.). — Treatment of arterial thrombi with streptokinase. (*Lancet*, 1962, 2, 7270, 1385.)

Coudert (A.J.). — Exposé sur la clinique de la maladie thrombo-embolique. (*Ann. Anest. Franç.*, 1964, V, 5-22.)

Courbier (R.). — Thérapeutique thrombolytique à l'aide du CY 58. (*Angéiologie*, 1963, 15, 55-56.)

Courbier (R.). — Traitement des thromboses vasculaires par la médication thrombolytique du CY 58. (*Mém. Acad. Chir.*, 1965, 91, 6/7, 238-244.)

Courbier (R.), Torresani (J.), Monties (J.R.) et Henry (E.). — Le traitement des thromboses vasculaires par la fibrinolyse (résultats des 38 premiers cas). (*Presse Médicale*, 1962, 70, 2207-2208.)

Cuny (A.), Kieny (R.) et Fontaine (R.). — Le résultat dans le traitement des thromboses vasculaires par un nouvel agent thrombolytique. (*Ann. Anest. Franç.*, 1963, num. spéc. mal. thr. embol., 233-255.)

Dahlstrom (H.). — L'évolution des traitements des affections thrombo-emboliques par la streptokinase. (*Ann. Anest. Franç.*, 1964, V, 205-207.)

Detrie (Ph.). — Essai de traitement des thromboses vasculaires. (*Angéiologie*, 1963, 15, 58-59.)

Deutsch (E.), Elsner (P.) und Fischer (M.). — Medikomentös induzierte Fibrinolyse. (*Wien. Zschr. Inn. Med.*, 1960, 41, 457-472.)

Deutsch (E.) und Fischer (M.). — Die Wirkung intraveinös applizierter Streptokinase auf Fibrinolyse und Blutgerinnung. (*Thromb. Diath. Haemor.*, 1960, 4, 482-506.)

Fearnley (G.R.) and Chakrabarti (R.). — Pharmacological enhancement of fibrinolytic activity in blood. (*J. Clin. Path.*, 1964, 17, 3, 328-332.)

Fine (J.M.). — Cité in Marchal (G.) et Coll. (cf. n° 60).

Fischbacher (W.). — Beitrag zur fibrinolytischen Therapie mit Streptokinase und Fibrinolysin. (*Thromb. Diath. Haemor.*, 1961, 6, 4/5, 547-572.)

Fletcher (A.P.), Alkjaersig (N.), Sawier (W.D.) and Sherry (S.). — Evaluation of human fibrinolysin (Actase). Lack of fibrinolytic activity after intraveinous administration in man. (*J.A.M.A.*, 1960, 172, 912-915.)

Fletcher (A.P.), Alkjaersig (N.) and Sherry (S.). — The maintenance of a sustained thrombolytic state in man. I) Induction and effets. II) Clinical observations on patients with myocardial infarction and other thromboembolic disorders. (*J. of Clin. Invest.*, 1959, 38, 1096-1110, 1111-1119.)

Fletcher (A.P.), Alkjaersig (N.) and Sherry (S.). — Fibrinolytic mechanism and the development of thrombolytic therapy. (*Am. J. Med.*, 1962, 5, 738-752.)

Fletcher (A.P.), Alkjaersig (N.) and Sherry (S.). — Influence of clot composition on thrombolysis in plasma. (*Fed. Proc.*, 1962, 21, 63.)

Fletcher (A.P.), Alkjaersig (N.) and Sherry (S.). — Assay of thrombolytic fibrinolytic) mixtured intended for therapeutic use. (*J. Lab. Clin. Med.*, 1961, 57, 4, 620-629.)

Fletcher (A.P.), Alkjaersig (N.) and Sherry (S.). — Maintenance of a sustained thrombolytic state in man by the intraveinous infusion of Urokinase. (*J. Lab. Clin. Med.*, 1964, 64, 5, 857-858.)

Gross (R.), Hartl (W.), Kloss (B.) und Rahn (B.). — Thrombolyse durch infusion hochgereinigter Streptokinase. (*Dtsch. Med. Wschr.*, 1960, 85, 2179.)

Gross (R.) und Hartl (W.). — Antistreptokinase und streptokinaseseresistenz. (*Klin. Wschr.*, 1962, 40, 16, 813-818.)

Gross (R.) et Kloss (G.). — Cinq ans de thérapeutique fibrinolytique avec la Streptokinase. (*Ann. Anest. Franç.*, 1964, V, 209-214.)

Grossi (E.) and Cliffton (E.). — Clinical use of human fibrinolysin and streptokinase in thrombo-embolic diseases (proc. conf. on thrombolytic agents). Roberts and Gerartz, edit., Chicago, U.S.A., 1 vol. 1960.

Johnson (A.J.), McCarthy (W.R.), Tillet (W.S.) and Ross (W.). — The intravascular use of streptokinase. (*Ann. N.Y. Med. Sciences*, 1957, 68, 201-208.)

Johnson (A.J.), McCarthy (W.R.) and Ross (W.). — The lysis of artificially induced intravascular clots in man by intraveinous infusions of streptokinase. (*J. of Clin. Invest.*, 1959, 38, 1627-1643.)

JOHNSON (A.J.) and McCARTHY (W.R.). — Streptokinase as a thrombolytic agent. (Am. J. Card., 1960, 6, 487-495.)

JOHNSON (A.J.) and McCARTHY (W.R.). — Some aspects of the mecanism of thrombolysis. (*Thromb. Diath. Faemor.*, 1961, 5, 3/4, 391-395.)

KAPPERT (A.). — Experimentelle und klinische Untersuchungen über arterielle Thrombogenese und Fibrinolyse. (*Helvetica Med. Acta.*, 1962, 29, 4 supp., 41, 1-147.)

KAULLA (K.N. von). — Chemistry of thrombolysis : human fibrinolytic enzymes. (Thomas, edit., Springfield, U.S.A., 1 vol., 333 p., 1963.)

KAULLA (K.N. von) and TAYLOR (C.). — The standard clot. (*Thromb. Diath. Haemor.*, 1961, V, 3/4, 489.)

KAULLA (K.N. von). — Fibrinolysis induction *in vitro* by aromatic derivatives. (*Arch. Bioch. Bioph.*, 1962, 96, 4.)

KOLLER (F.). — The development of our knowledge of fibrinolysis. (*Am. J. Card.*, 1960, 6, 367-370.)

McNICOLL (G.P.), REID (W.H.), BAIN (W.H.) and DOUGLAS (A.S.). — Treatment of peripheral arterial occlusion by streptokinase infusion. (*Brit. Med. J.*, 1963, I, 5344, 1508-1512.)

McNICOLL (G.P.) and BAIN (W.H.). — Thrombolysis studied in an artificial circulation. Thrombi prepared *in vitro* in a Chandlers tube. (*Lancet*, 1965, I, 7390, 838-842.)

McNICOLL (G.P.) and DOUGLAS (A.S.). — Thrombolytic therapy. (*J. Clin. Path.*, 1964, 17, 3, 338-340.)

MARCHAL (G.). — Principes et indications de la thrombolyse thérapeutique (*Angéiologie*, 1963, 15, 5, 11.)

MARCHAL (G.), SOULIÉ (P.), ABASTADO (M.), BILSKI-PASQUIER (G.), GOGLIN (G.) CASTEL (A.), PROST (R.J.) et SAMAMA (M.). — Résultats actuels de l'utilisation de la streptokinase purifiée (à propos de 19 cas). (*Angéiologie*, 1963, 15, 17-23.)

MARCHAL (G.), SOULIÉ (P.), BILSKI-PASQUIER (G.), ABASTADO (M.), CASTEL (A.), GOGLIN (G.), PROST (R.P.) et SAMAMA (M.). — La thérapeutique thrombolytique. Essai de traitement par la streptokinase purifiée. (*Arch. Mal. Cœur Vaisseaux*, 1964, 7, 753-772.)

MARCHAL (G.), KAULLA (K.N.), JOHNSON (A.J.) et SAMAMA (M.). — Les médications thrombolytiques. (*Presse Médicale*, 1965, 7, 367-369.)

MARCHAL (G.), LEROUX (M.E.) et SAMAMA (M.). — Atlas de thrombodynamographie. (S.P.E.I., édit. Paris, 1 vol., 185 p., 1962.)

MARCHAL (G.). — Possibilités actuelles des traitements thrombolytiques. (*Ann. Anest. Franç.*, 1964, V, 183-185.)

MARCHAL (G.), DOMART (A.), BILSKI-PASQUIER (G.), ABASTADO (M.), GOGLIN (G.) et SAMAMA (M.). — Oblitération artérielle aiguë. Thrombolyse par la streptokinase. Guérison. (*Sem. Hôp.*, 1964, 9, 552-556.)

Moser (K.). — The use of fibrinolytic agents in acute deep thrombophlebitis and peripheral arterial occlusions (proc. conf. on thrombolytic agents). (Roberts and Gerartz, edit., Chicago, U.S.A., 1 vol., 1960.)

Niewiarowski (S.). — Adsorption des facteurs du système fibrinolytique par la bentonite. (*Poth. Biol.*, 1959, 7, 23.)

Olow (B.) and Nilsson (I.H.). — Streptokinase induced fibrinolysis in man. (VIII[e] congrès de la Société Européenne d'Hématologie, Vienne 1961. - Karger, édit., Bâle, New York, 1 vol., 1962.)

Ravina (J.H.). — Contribution à l'étude des hémorragies obstétricales par troubles de la coagulation. (*Thèse Médecine*, Paris, 1964.)

Salmon (J.). — Fibrinolyse et pathologie vasculaire. (*Arscia*, Maloine, édit., Bruxelles, Paris, 1 vol., 220 p., 1964.)

Salmon (J.) et Lambert (P.H.). — Résultats du traitement fibrinolytique dans cinquante cas d'occlusion artérielle aiguë. (*Ann. Anest. Franç.*, 1964, V, 207-209.)

Salmon (J.), Lambert (P.H.) et Delvigne (J.). — Traitement fibrinolytique. (*Angéiologie*, 1963, 15, 47-54.)

Salmon (J.) et Lecomte (J.). — Kininogènes plasmatiques et fibrinolyse thérapeutique. (*Rev. Franç. Etud. Clin. et Biol.*, 1963, 8, 473-476.)

Samama (M.), Abastado (M.), Prost (R.J.), Goglin (G.), Castel (A.), Bilski-Pasquier (G.), Soulié (P.) et Marchal (G.). — Surveillance biologique du traitement thrombolytique. (*Angéiologie*, 1963, 15, 25-35.)

Samama (M.) et Yver (J.). — L'exploration biologique de la fibrinolyse. (*Hémostase*, 1962, 2, 55-70.)

Samama (M.). — Exploration biologique de l'hémostase et de la coagulation. (*Encycl. Méd. Chir.*, 1961, 13.000 C 25, 1-12.)

Samama (M.). — La physiopathologie de la fibrinolyse et ses applications cliniques et thérapeutiques. (*Transfusion*, 1964, VII, 2, 99-120.)

Sawyer (W.D.), Alkjaersig (N.), Fletcher (A.P.) and Sherry (S.). — Thrombolytic therapy. Basic and therapeutic considerations. (*Arch. Int. Med.*, 1961, 107, 274-281.)

Sherry (S.). — Thrombolytic therapy with streptokinase (proc. conf. on thrombolytic agents). (Roberts and Gerartz, edit., Chicago, U.S.A., 1 vol. 1960.)

Sherry (S.) and Fletcher (A.P.). — Thrombolytic therapy. (*Am. Heart J.*, 1961, 61, 575-578.)

Sherry (S.), Fletcher (A.P.) and Alkjaersig (N.). — Developments in fibrinolytic therapy for thrombo-embolic. (*Ann. Int. Med.*, 1959, 50, 560.)

Sherry (S.), Fletcher (A.P.) and Alkjaersig (N.). — Fibrinolysis and fibrinolytic activity in man. (*Physiol. Rev.*, 1959, 39, 343-382.)

Sherry (S.), Lindemeyer (R.I.), Fletcher (A.P.) and Alkjaersig (N.). — Studies on enhanced fibrinolytic activity in man. (*J. Clin. Invest.*, 1959, 38, 810.)

Sherry (S.), Titchener (A.), Gottesman (P.), Wasserman (P.) and Troll (W.). — The enzymatic dissolution of experimental arterial thrombis in the dog by trypsin, chymotrypsin and plasminogen activators. (*J. Clin. Invest.*, 1954, 33, 1303-1313.)

Storm (O.), Van Larsen and Mogensen (B.). — Plasmin therapy combined with anticoagulants in severe thrombo-embolic conditions. (*Acta Chir. Scand.*, 1961, supp. 283, 315-321.)

Tillet (W.), Johnson (A.) and McCarthy (W.). — Intraveinous infusion of streptococcal fibrinolytic principe (streptokinase) into patients. (*J. Clin. Invest.*, 1955, 34, 169-185.)

Tricot (R.). — Médication fibrinolytique. (*Cœur et Médecine interne*, 1962, 1, 335-344.)

Tsapogas (M.), Flute (P.), Cotton (L.) and Milroy (S.). — Lysis of experimental thrombi by streptokinase. (*Brit. J. surg.*, 1962, 23, 334-337.)

Vairel (E.G.). — A propos des médications thrombolytiques. (*Angéiologie*, 1963, 15, 43-45.)

Verstraete (M.) et Amery (A.). — Expériences cliniques avec la streptokinase comme agent thrombolytique. (*Angéiologie*, 1963, 15, 37-41.)

Verstraete (M.), Amery (A.) and Vermylen (J.). — Feasibility of adequate thrombolytic therapy with streptokinase in peripheral arterial occlusions. (*Brit. Med. J.*, 1963, 5345, 1499-1504.)

Winckelmann (G.), Hiemeyer (V.), Weissleder (H.) und Schoop (W.). — Die thrombolytische Behandlung mit Streptokinase bei akuten arteriellen Verschlusskrankheiten. (*Dtsch. Med. Wschr.*, 1963, 48, 2331-2335.)

Imprimerie R. Foulon & Cie, 29, rue Deparcieux, Paris xiv^e^